

**Zur Darstellung von malariawirksamen 6- und 4-
Aminochinolinen mit ringständiger tertiärer Aminogruppe
sowie von trypanociden Diamidinen des 3-Phenyl-1.2-
benzisoxazols und 3-Anilino-5-phenylpyrazols**

von

Klaus-Günther Lisson

aus

Langquaid/Kelheim

Zur Darstellung von malariawirksamen 6- und 4-Aminochinolinen mit ringständiger tertiärer Aminogruppe sowie von trypanociden Diamidinen des 3-Phenyl-1.2-benzisoxazols und 3-Anilino-5-phenylpyrazols

Den Naturwissenschaftlichen Fachbereichen
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt

von

Klaus-Günther Lisson

aus

Langquaid/Kelheim

Als Dissertation genehmigt von den
Naturwissenschaftlichen Fachbereichen der Universität
Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 5. Februar 1975

Vorsitzender der
kommissarischen

Promotionskommission : Universitätsprofessor Dr. H. Behrens

Erstberichterstatter : Universitätsprofessor Dr. O. Dann

Zweitberichterstatter : Universitätsprofessor Dr. H. Hofmann

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 1971 bis Juli 1974
im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. O. D a n n, der
die Anregung zu dieser Arbeit gab, danke ich herzlich für seine för-
dernde Unterstützung und das mir stets entgegengebrachte Verständnis.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Zusammenfassung	1
-----------------	---

Theoretischer Teil

A. Konstitution und Wirksamkeit bei plasmodiciden

<u>Chinolinverbindungen</u>	3
1. Einleitung	3
2. Die wichtigsten Malariamittel	4
Abb. 1	5
3. Theorie über die Wirkungsweise der 4- und 6-Aminochinoline	6
a) Entwicklung der 6-Aminochinoline	6
b) Weiterführende Arbeiten auf dem Gebiet der 6-Aminochinoline	7
Abb. 2	8
c) Die Schönhöfersche Chinonhypothese	9
Abb. 3	9
Abb. 4	10
Abb. 5	11
4. Basisch alkylierte 6-Aminochinoline mit tertiärer 6-Amino-Gruppe	12
5. Oxidierbarkeit basisch alkylierter 6-Aminochinoline mit Kaliumhexacyanoferrat (III)	13
6. Bestimmung der Oxidationsgeschwindigkeit	13
Abb. 6	14
Tab. 1	15
7. Ergebnisse	16
Tab. 2	18
8. Bestimmung der pK_s -Werte und Diskussion	19
Tab. 3	20

B. <u>Trypanocide Chemotherapeutika vom Diamidin-Typ</u>	22
1. Einleitung	22
2. Entdeckung und Weiterentwicklung der Amidine	22
Abb. 7	23
Abb. 8	24
C. <u>Chemisch-theoretischer Teil</u>	27
1. 6-Aminochinoline mit tertiärer, ringständiger Aminogruppe	27
a) 6-Amino-8-methoxy-2,4-dimethylchinolin	27
b) 6-Amino-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin	27
Formelschema 1	28
Formelschema 2	29
2. Einführung der 6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-Seitenkette	30
3. Darstellung der tertiären Amine in 6-Stellung	31
Abb. 9	33
Abb. 10	34
Abb. 11	35
Abb. 12	37
Fraktionierungsschema 1	38
Abb. 13	39
Fraktionierungsschema 2	40
4. Darstellung basischer Seitenketten	41
a) 4-Äthylamino-1-diäthylaminopentan (7)	41
b) 1-Diäthylamino-4-methylaminopentan (9)	41
c) 1-Äthylamino-4-diäthylaminobutan (11)	41
Formelschema 3	42
5. Gaschromatographische Überprüfung der sekundären Amine	43
Tab. 4	44
6. 4-Aminochinoline mit ringständiger, tertiärer Aminogruppe	45

Abb. 14	46
Formelschema 4	48
Abb. 15	50
Abb. 16	52
Fraktionierungsschema 3	53
Abb. 17	54
Fraktionierungsschema 4	55
Abb. 18	56
Abb. 19	57
7. Acylierungsversuche bei 4-(4-Diäthylamino-1-methyl- butylamino)-7-chlorchinolin (Resochin ^R)	58
Abb. 20	59
Abb. 21	59
8. 3-Phenyl-1,2-benzisoxazol-Derivate	60
Formelschema 5	63
Abb. 22	65
Fraktionierungsschema 5	66
9. In 3-Stellung substituierte 5-Phenyl-pyrazole und -isoxazole	67
Formelschema 6	68
Abb. 23	70
Fraktionierungsschema 6	71
Abb. 24	72
Fraktionierungsschema 7	73
10. Einführung der Amidino-Gruppe	75

Experimenteller Teil 76

Allgemeine Angaben 76

1. <u>6-Aminochinoline</u>	82
8-Methoxy-2,4-dimethyl-6-nitrochinolin	82
6-Amino-8-methoxy-2,4-dimethylchinolin	83

6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-8-methoxy- 2,4-dimethylchinolin (Ia)	84
6-[N-Acetyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino] - 8-methoxy-2,4-dimethylchinolin (Ib)	85
6-[N-Äthyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino] - 8-methoxy-2,4-dimethylchinolin (Ic)	87
8-Chlor-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin	88
8-Chlor-5-methoxy-2,4-dimethyl-6-nitrochinolin	89
6-Amino-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin	90
6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5-methoxy-2,4- dimethylchinolin (IIA)	91
6-[N-Acetyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino] - 5-methoxy-2,4-dimethylchinolin (IIB)	92
6-[N-Äthyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino] - 5-methoxy-2,4-dimethylchinolin (IIC)	94
2. <u>4-Aminochinoline</u>	95
4-Äthylamino-1-diäthylaminopentan (7)	95
1-Diäthylamino-4-methylaminopentan (9)	97
N-(4-Brombutyl)-phthalimid	98
N-(4-Diäthylaminobutyl) phthalimid	98
1-Amino-4-diäthylaminobutan (12)	99
1-Äthylamino-4-diäthylaminobutan (11)	100
7-Chlor-4-phenoxychinolin-hydrochlorid	101
7-Chlor-4-(4-methylpiperazinyl-(1)) chinolin (III)	102
7-Chlor-4-morpholinochinolin (IV)	103
7-Chlor-4-[N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl)-N-methyl- amino] chinolin (V)	104
4-[N-Äthyl-N-(4-diäthylaminobutyl) amino] -7- chlorchinolin (VI)	106
Erfolgreiche Versuche zur Darstellung von 4-[N-Äthyl-N- (4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino] -7-chlorchinolin	107
Erfolgreiche Versuche zur Acylierung von Resochin ^R	109

3. <u>3-Phenyl-1,2-benzisoxazol - Derivate</u>	109
2,5-Dibrombenzoesäure	109
2,4'.5- Tribrombenzophenon (VII)	110
2,4'.5- Tribrombenzophenonoxim (VIII)	111
5-Brom-3-(4-bromphenyl)-1,2-benzisoxazol (IX)	112
2-Brom-5-nitrobenzoesäure	112
2-Brom-4'-methyl-5-nitrobenzophenon	113
2-Brom-4'-methyl-5-nitrobenzophenonoxim (X)	114
3-(4-Methylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XIa)	114
3-(4-Dibrommethylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XIb) ...	115
3-(4-Formylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XIc)	116
5-Nitro-3-(4-oximinomethylenphenyl)-1,2-benzisoxazol (XId)	117
3-(4-Cyanophenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XIe)	118
5-Amino-3-(4-cyanophenyl)-1,2-benzisoxazol (XII)	118
5-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-1,2-benzisoxazol (XIIIa)	119
a) Aus XII	119
b) Aus IX	120
5-Amidino-3-(4-amidinophenyl)-1,2-benzisoxazol- dihydrochlorid (XIIIb)	121
4. <u>In 3-Stellung substituierte 5-Phenyl-pyrazole und -isoxazole</u> ...	122
1,1-Diäthoxyäthen	122
4-Cyanobenzoylchlorid	123
3,3-Diäthoxy-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XIV)	124
3-Äthoxy-5-(4-cyanophenyl)pyrazol (XV)	124
3-Äthoxy-3-(4-cyanoanilino)-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XVIa)	125
3-Äthoxy-3-(4-bromanilino)-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XVIb)	126
3-(4-Cyanoanilino)-5-(4-cyanophenyl)pyrazol (XVIIa)	127

3-(4-Amidinoanilino)-5-(4-amidinophenyl) pyrazol-	
dihydrochlorid (XVIIb)	127
3-Äthoxy-5-(4-cyanophenyl) isoxazol (XVIII)	129
 Literaturverzeichnis	 130
 Lebenslauf	

ooOoo

ZUSAMMENFASSUNG

6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-8-methoxy-2,4-dimethylchinolin wurde mit Acetanhydrid in die 6-N-Acetylaminoverbindung überführt, welche mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther zum 6-[N-Äthyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino]-8-methoxy-2,4-dimethylchinolin (Ic) reduziert werden konnte. Das isomere 6-[N-Äthyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl)-amino]-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin (IIc) ließ sich analog aus 6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin darstellen.

Durch Umsetzung von 7-Chlor-4-phenoxychinolin-hydrochlorid mit N-Methylpiperazin, mit Morpholin, mit 1-Diäthylamino-4-methylaminopentan und 1-Äthylamino-4-diäthylaminobutan wurden 7-Chlor-4-(4-methylpiperazinyl)-(1) chinolin (III), 7-Chlor-4-morpholinochinolin (IV), 7-Chlor-4-[N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl)-N-methylamino] chinolin (V) und 4-[N-Äthyl-N-(4-diäthylaminobutyl) amino]-7-chlorchinolin (VI) synthetisiert.

5-Amidino-3-(4-amidinophenyl)-1,2-benzisoxazol-dihydrochlorid (XIIIb) wurde aus 5-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-1,2-benzisoxazol (XIIIa) nach der Methode von P i n n e r erhalten. Dieses Dinitril entstand in nur zweiprozentiger Ausbeute beim Nitrilaustausch mit 5-Brom-3-(4-bromphenyl)-1,2-benzisoxazol (IX), das aus dem Oxim des aus 2,5-Dibrombenzoesäure und Brombenzol erhältlichen 2,4',5-Tribrombenzophenon (VII) beim Ringschluß sich bildete. Deshalb mußte das Dinitril XIIIa auf folgendem Wege hergestellt werden: 2-Brom-4'-methyl-5-nitrobenzophenon-oxim $\longrightarrow$ 3-(4-Methylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol $\longrightarrow \longrightarrow \longrightarrow$ 3-(4-Cyanophenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol $\longrightarrow \longrightarrow$ 5-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-1,2-benzisoxazol (XIIIa).

B. <u>Trypanocide Chemotherapeutika vom Diamidin-Typ</u>	22
1. Einleitung	22
2. Entdeckung und Weiterentwicklung der Amidine	22
Abb. 7	23
Abb. 8	24
C. <u>Chemisch-theoretischer Teil</u>	27
1. 6-Aminochinoline mit tertiärer, ringständiger Aminogruppe	27
a) 6-Amino-8-methoxy-2,4-dimethylchinolin	27
b) 6-Amino-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin	27
Formelschema 1	28
Formelschema 2	29
2. Einführung der 6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-Seitenkette	30
3. Darstellung der tertiären Amine in 6-Stellung	31
Abb. 9	33
Abb. 10	34
Abb. 11	35
Abb. 12	37
Fraktionierungsschema 1	38
Abb. 13	39
Fraktionierungsschema 2	40
4. Darstellung basischer Seitenketten	41
a) 4-Äthylamino-1-diäthylaminopentan (7)	41
b) 1-Diäthylamino-4-methylaminopentan (9)	41
c) 1-Äthylamino-4-diäthylaminobutan (11)	41
Formelschema 3	42
5. Gaschromatographische Überprüfung der sekundären Amine	43
Tab. 4	44
6. 4-Aminochinoline mit ringständiger, tertiärer Aminogruppe	45

Abb. 14	46
Formelschema 4	48
Abb. 15	50
Abb. 16	52
Fraktionierungsschema 3	53
Abb. 17	54
Fraktionierungsschema 4	55
Abb. 18	56
Abb. 19	57
7. Acylierungsversuche bei 4-(4-Diäthylamino-1-methyl- butylamino)-7-chlorchinolin (Resochin ^R)	58
Abb. 20	59
Abb. 21	59
8. 3-Phenyl-1,2-benzisoxazol-Derivate	60
Formelschema 5	63
Abb. 22	65
Fraktionierungsschema 5	66
9. In 3-Stellung substituierte 5-Phenyl-pyrazole und -isoxazole	67
Formelschema 6	68
Abb. 23	70
Fraktionierungsschema 6	71
Abb. 24	72
Fraktionierungsschema 7	73
10. Einführung der Amidino-Gruppe	75

Experimenteller Teil 76

Allgemeine Angaben 76

1. <u>6-Aminochinoline</u>	82
8-Methoxy-2,4-dimethyl-6-nitrochinolin	82
6-Amino-8-methoxy-2,4-dimethylchinolin	83

6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-8-methoxy-	
2,4-dimethylchinolin (Ia)	84
6-[N-Acetyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino] -	
8-methoxy-2,4-dimethylchinolin (Ib)	85
6-[N-Äthyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino] -	
8-methoxy-2,4-dimethylchinolin (Ic)	87
8-Chlor-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin	88
8-Chlor-5-methoxy-2,4-dimethyl-6-nitrochinolin	89
6-Amino-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin	90
6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5-methoxy-2,4-	
dimethylchinolin (IIa)	91
6-[N-Acetyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino] -	
5-methoxy-2,4-dimethylchinolin (IIb)	92
6-[N-Äthyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino] -	
5-methoxy-2,4-dimethylchinolin (IIc)	94
2. <u>4-Aminochinoline</u>	95
4-Äthylamino-1-diäthylaminopentan (7)	95
1-Diäthylamino-4-methylaminopentan (9)	97
N-(4-Brombutyl)-phthalimid	98
N-(4-Diäthylaminobutyl) phthalimid	98
1-Amino-4-diäthylaminobutan (12)	99
1-Äthylamino-4-diäthylaminobutan (11)	100
7-Chlor-4-phenoxychinolin-hydrochlorid	101
7-Chlor-4-(4-methylpiperaziny1-(1)) chinolin (III)	102
7-Chlor-4-morpholinochinolin (IV)	103
7-Chlor-4-[N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl)-N-methyl-	
amino] chinolin (V)	104
4-[N-Äthyl-N-(4-diäthylaminobutyl) amino] -7-	
chlorchinolin (VI)	106
Erfolglose Versuche zur Darstellung von 4-[N-Äthyl-N-	
(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino] -7-chlorchinolin	107
Erfolglose Versuche zur Acylierung von Resochin ^R	109

3.	<u>3-Phenyl-1,2-benzisoxazol - Derivate</u>	109
	2,5-Dibrombenzoesäure	109
	2,4',5- Tribrombenzophenon (VII)	110
	2,4',5- Tribrombenzophenonoxim (VIII)	111
	5-Brom-3-(4-bromphenyl)-1,2-benzisoxazol (IX)	112
	2-Brom-5-nitrobenzoesäure	112
	2-Brom-4'-methyl-5-nitrobenzophenon	113
	2-Brom-4'-methyl-5-nitrobenzophenonoxim (X)	114
	3-(4-Methylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XIa)	114
	3-(4-Dibrommethylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XIb) ...	115
	3-(4-Formylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XIc)	116
	5-Nitro-3-(4-oximinomethylenphenyl)-1,2-benzisoxazol (XId)	117
	3-(4-Cyanophenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XIe)	118
	5-Amino-3-(4-cyanophenyl)-1,2-benzisoxazol (XII)	118
	5-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-1,2-benzisoxazol (XIIIa)	119
	a) Aus XII	119
	b) Aus IX	120
	5-Amidino-3-(4-amidinophenyl)-1,2-benzisoxazol-	
	dihydrochlorid (XIIIb)	121
4.	<u>In 3-Stellung substituierte 5-Phenyl-pyrazole und -isoxazole</u> ...	122
	1,1-Diäthoxyäthen	122
	4-Cyanobenzoylchlorid	123
	3,3-Diäthoxy-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XIV)	124
	3-Äthoxy-5-(4-cyanophenyl)pyrazol (XV)	124
	3-Äthoxy-3-(4-cyanoanilino)-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on	
	(XVIa)	125
	3-Äthoxy-3-(4-bromanilino)-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on	
	(XVIb)	126
	3-(4-Cyanoanilino)-5-(4-cyanophenyl)pyrazol (XVIIa)	127

3-(4-Amidinoanilino)-5-(4-amidinophenyl) pyrazol-	
dihydrochlorid (XVIIb)	127
3-Äthoxy-5-(4-cyanophenyl) isoxazol (XVIII)	129
Literaturverzeichnis	130
Lebenslauf	

ooOoo

ZUSAMMENFASSUNG

6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-8-methoxy-2,4-dimethylchinolin wurde mit Acetanhydrid in die 6-N-Acetylaminoverbindung überführt, welche mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther zum 6-[N-Äthyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino]-8-methoxy-2,4-dimethylchinolin (Ic) reduziert werden konnte. Das isomere 6-[N-Äthyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl)-amino]-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin (IIc) ließ sich analog aus 6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin darstellen.

Durch Umsetzung von 7-Chlor-4-phenoxychinolin-hydrochlorid mit N-Methylpiperazin, mit Morpholin, mit 1-Diäthylamino-4-methylaminopentan und 1-Äthylamino-4-diäthylaminobutan wurden 7-Chlor-4-(4-methylpiperazinyl-(1)) chinolin (III), 7-Chlor-4-morpholinochinolin (IV), 7-Chlor-4-[N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl)-N-methylamino] chinolin (V) und 4-[N-Äthyl-N-(4-diäthylaminobutyl) amino]-7-chlorchinolin (VI) synthetisiert.

5-Amidino-3-(4-amidinophenyl)-1,2-benzisoxazol-dihydrochlorid (XIIIb) wurde aus 5-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-1,2-benzisoxazol (XIIIa) nach der Methode von P i n n e r erhalten. Dieses Dinitril entstand in nur zweiprozentiger Ausbeute beim Nitrilaustausch mit 5-Brom-3-(4-bromphenyl)-1,2-benzisoxazol (IX), das aus dem Oxim des aus 2,5-Dibrombenzoesäure und Brombenzol erhältlichen 2,4',5-Tribrombenzophenon (VII) beim Ringschluß sich bildete. Deshalb mußte das Dinitril XIIIa auf folgendem Wege hergestellt werden: 2-Brom-4'-methyl-5-nitrobenzophenon-oxim $\longrightarrow$ 3-(4-Methylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol $\longrightarrow \longrightarrow \longrightarrow$ 3-(4-Cyanophenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol $\longrightarrow \longrightarrow$ 5-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-1,2-benzisoxazol (XIIIa).

Das aus 1,1-Diäthoxyäthen und 4-Cyanobenzoylchlorid erhaltene 3,3-Diäthoxy-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XIV) wurde mit Hydrazinhydrat zum 3-Äthoxy-5-(4-cyanophenyl)pyrazol (XV) ringgeschlossen; beim Umsatz von XIV mit 4-Brom- bzw. 4-Cyano-anilin entstand 3-Äthoxy-3-(4-bromanilino- bzw. -cyanoanilino)-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XVIb bzw. XVIa); letzteres lieferte beim Erhitzen mit Hydrazinhydrat das 3-(4-Cyanoanilino)-5-(4-cyanophenyl)pyrazol (XVIIa), welches mit der Methode nach P i n n e r in das entsprechende Diamidin (XVIIb) überführt wurde. Beim Umsatz von XVIa mit Hydroxylamin wurde nur 3-Äthoxy-5-(4-cyanophenyl)isoxazol (XVIII) gefaßt.

THEORETISCHER TEIL

A. Konstitution und Wirksamkeit bei plasmodiciden Chinolinverbindungen

1. Einleitung

Unter dem Sammelbegriff Malaria versteht man eine Gruppe von Infektionskrankheiten, die durch verschiedene Plasmodienarten hervorgerufen werden. Als Erreger der menschlichen Malaria treten Plasmodium vivax, der Erreger der Malaria tertiana, Plasmodium ovale, der Erreger der Ovale-Infektion, die in ihrem klinischen Bild der Malaria tertiana ähnelt, Plasmodium falciparum, der Erreger der gefährlichen Malaria tropica, und Plasmodium malariae, der Erreger der Malaria quartana, auf ^{1, 2, 3)}. Der Entwicklungszyklus der Plasmodien zerfällt in eine geschlechtliche Phase in den als Überträger der Malaria auftretenden Mücken der Gattung Anopheles und in eine ungeschlechtliche Phase im Menschen. Entsprechend den im menschlichen Organismus vorkommenden Entwicklungsformen der Plasmodien lassen sich die gegen Malaria angewendeten Chemotherapeutika in vier Hauptgruppen einteilen ³⁾:

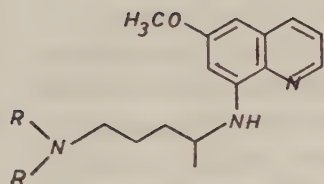
- 1) Kausale Prophylactica, wie Proguanil und Pyrimethamin, wirken gegen die primären Gewebsformen in der Leber und können auf Grund ihrer sporozontociden Wirkung die Sporogonie in der Mücke unterbinden.
- 2) Schizontenmittel, wie die 4-Aminochinoline, zu denen auch Chinin gehört, und Atebrin vernichten die erythrocytären Formen und dienen zur Behandlung von akuten Malariaanfällen.

- 3) Gametenmittel stellen die 8-Aminochinoline wie Plasmochin und Primaquine dar; sie wirken auf die Mikro- und Makrogameten und verhindern eine Übertragung der Krankheit vom Menschen auf die Mücke.
- 4) Gewebsschizontocide Mittel mit Wirkung auf die primären und sekundären Gewebeformen in der Leber, wodurch Rückfälle nach klinischer Heilung verhindert werden. Zu dieser Gruppe gehören ebenfalls die 8-Aminochinoline.

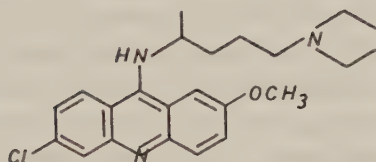
2. Die wichtigsten Malariamittel (Abb. 1)

Die Entdeckung des Plasmochin^(R), 8-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-6-methoxychinolin, als erstes, ausgezeichnet gametocid und gewebsschizontocid wirkendes, synthetisches Malariamittel durch W. Sch u l e m a n n, F. S c h ö n h ö f e r und A. W i n g l e r ⁴⁾ im Jahre 1924 bei den I. G. Farben in Elberfeld war der Beginn einer intensiven Suche nach weiteren Chemotherapeutika gegen Malaria. H. M a u s s und F. M i e t z s c h ⁵⁾ gelang 1932 mit der Synthese des Atebrin^(R), eines gelben, gegen die erythrocytären Formen hochwirksamen Acridinderivates, der erste vollwertige Ersatz des bis dahin unentbehrlichen Chinins, und wenig später entwickelten H. A n d e r s a g ^{6, 7, 8)} das farblose Resochin^(R), 7-Chlor-4-(4-diäthylamino-1-methylbutylamino) chinolin, das aber damals im Gegensatz zu Sontochin^(R) nicht praktisch erprobt wurde. Erst 1949 kam es unter dem Namen Chloroquine in den USA in den Handel. Das mit dem Plasmochin nahe verwandte Primaquine wurde in den USA von R. C. E l d e r f i e l d ⁹⁾ entwickelt.

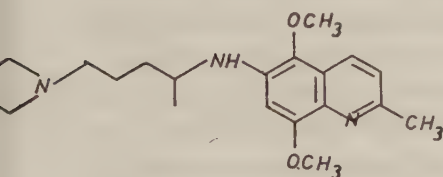
Chemisch überhaupt nicht mit den Chinolinen verwandt ist das während des 2. Weltkrieges in England entdeckte Paludrin^(R), N¹-(4-Chlorphenyl)-N⁵-isopropylidguanidin ¹⁰⁾. Noch wirksamer ist Pyrimethamin, 2,4-Diamino-6-äthyl-5-(4-chlorphenyl)pyrimidin ¹¹⁾, welches gegen Ende des 2. Weltkrieges in den USA synthetisiert wurde. Diese Arzneimittel zeigen eine



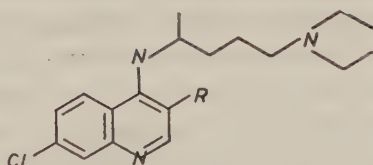
$R = C_2H_5$ Plasmodin^R
 $R = H$ Primaquine^R



Atebrin^R

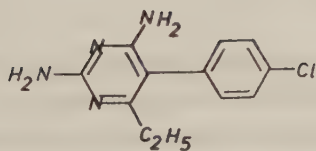


B 505

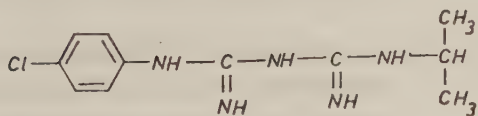


$R = H$ Resochin^R

$R = CH_3$ Sontochin^R



Pyrimethamin



Paludrin^R

sehr gute prophylaktische Wirkung, allerdings tritt bei der Anwendung bald Resistenz auf.

Obwohl es kein Malariamittel gibt, das gegen alle Arten und Entwicklungsstadien der Plasmodien gleich gut wirksam ist, gelingt es heute, evtl. durch Kombination verschiedener Präparate, eine weitgehende Heilung zu erzielen. Die von W. Kikuth ¹²⁾ getroffene Feststellung, daß mit diesen synthetischen Arzneimitteln das Problem der Chemotherapie der Malaria gelöst sei, erwies sich jedoch als verfrüht. In den letzten Jahren mehren sich nämlich Berichte über eine zunehmende Resistenz unter den Plasmodienarten, die alle in der Malariabehandlung Verwendung findende Verbindungsklassen betrifft ^{3, 13, 14)}. Besondere Besorgnis erregt das Auftreten Resochin-resistenter *P. falciparum*-Stämme in Südostasien, da die Gefahr besteht, daß diese gegen das heute noch wichtigste Malaria-chemotherapeutikum resistenten Stämme sich ausbreiten können. Aus diesem Grund und infolge der Tatsache, daß trotz umfangreicher Programme der Weltgesundheitsorganisation zur Malariaausrottung durch Bekämpfung der Überträgermücken bei gleichzeitiger chemotherapeutischer Behandlung der Bevölkerung noch etwa eine Milliarde Menschen ¹⁵⁾, hauptsächlich in den Tropen, von der Malaria betroffen oder zumindest bedroht sind, ist es verständlich, daß die Suche nach neuen malariawirksamen Substanzen nicht eingestellt werden kann.

3. Theorie über die Wirkungsweise der 4- und 6-Aminochinoline

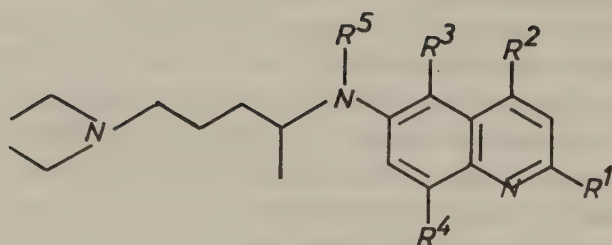
a) Entwicklung der 6-Aminochinoline (Abb. 2)

F. Schönhöfer ¹⁶⁾ fand bei seinen umfangreichen Arbeiten nur bei Derivaten der 4-, 6- und 8-Aminochinoline eine Malariawirksamkeit im Roehl'schen Kanarienvogeltest. Die Wirksamkeit einer von ihm getesteten 6-Aminochinolinverbindung (1, s. Abb. 2) war jedoch gering, so daß da-

mals die 6-Aminochinoline bei der Fa. BAYER nicht weiter untersucht wurden. F. Y. Wiselogle¹⁷⁾ führte drei basisch alkylierte 6-Aminochinoline, 6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino) chinolin (SN 11.529), 6-(3-Diäthylamino-propylamino)-8-methoxychinolin (SN 3.354) und 8-Methoxy-6-(3-(4-morpholinyl) propylamino) chinolin (SN 3.309) auf, wobei nur die erste Verbindung eine geringe Malariawirksamkeit zeigte. Bei Weiterführung der 1945 unterbrochenen Arbeiten fanden F. Schönhöfer und W. Schulemann¹⁸⁾ bis 1963, daß durch die Einführung einer zweiten Methoxygruppe in die 5-Stellung von 1 eine hohe Malariawirksamkeit eintrat (2, Abb. 2). Die gleichzeitig auftretende große Toxizität konnte durch Einführen einer Methylgruppe in 2-Stellung (B 505) (3, Abb. 2) etwas gesenkt werden. Gleichzeitig trat eine weitere Steigerung der Aktivität ein. P. Nickel¹⁹⁾ kam bis 1969 durch die Einführung einer weiteren Methylgruppe in 4-Stellung zu einer Verbindung, die bei ausgezeichneter Wirksamkeit eine bessere Verträglichkeit als B 505 zeigte (4, Abb. 2) und bei einem Resochin-resistenten P. berghei -Stamm wirksam war²⁰⁾.

b) Weiterführende Arbeiten auf dem Gebiet der 6-Aminochinoline

In Fortsetzung der Schönhöfer'schen Arbeiten führten in den letzten Jahren L. Schrimpl²¹⁾, L. Preißinger²²⁾ und E. F. Elslager²³⁾ Änderungen in der basischen Seitenkette durch. P. Nickel¹⁹⁾, H. Barnickel²⁴⁾, L. Preißinger²²⁾, R. Zimmermann²⁵⁾, A. Wolff²⁶⁾ und H.-R. Seidel²⁷⁾ variierten die Substitution in der Pyridinhälfte des Chinolinringsystems und W.-R. Hölzel²⁸⁾, H.-R. Seidel²⁷⁾ und H. Hettche²⁹⁾ arbeiteten an der Änderung des Substitutionsmusters der Benzolringhälfte. U. Münch³⁰⁾ bearbeitete eine fluorometrische Bestimmungsmethode malariawirksamer Aminochinoline nach Extraktion aus biologischem Material und dünnschichtchromatographischer Trennung, H. Pau-



Nr.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
1	H	H	H	OCH ₃	H
2	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H
3	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
4	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
5	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	COCH ₃
6	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₃

lus ³¹⁾ bestimmte Blutspiegelkurven von Aminochinolinen mit Hilfe der Gaschromatographie.

c) Die Schönhöfersche Chinonhypothese

Auf Grund seiner Beobachtungen und Untersuchungen schloß F. Schönhöfer ¹⁶⁾, daß für eine Wirkung gegen Malaria die Ausbildung einer o- oder p-chinoiden Struktur zwischen Chinolinstickstoff und ringständiger Aminogruppe maßgeblich sei. Das bedeutet, daß nur solche Aminochinoline Wirkung zeigen können, deren substituierte sekundäre Aminogruppe in ortho- oder in para- Stellung zum Chinolinstickstoff steht und die zudem nicht trisubstituiert sein darf. Die chinoide Struktur zwischen Ringstickstoff und Aminogruppe der 4-Aminochinolone liegt auf Grund der bekannten Tautomerie zwischen 4-Amino-chinolin und 4-Imino-chinolon stets vor und wurde auch von F. Schönhöfer als mögliche malariawirksame Form in vivo angesehen (Abb. 3).



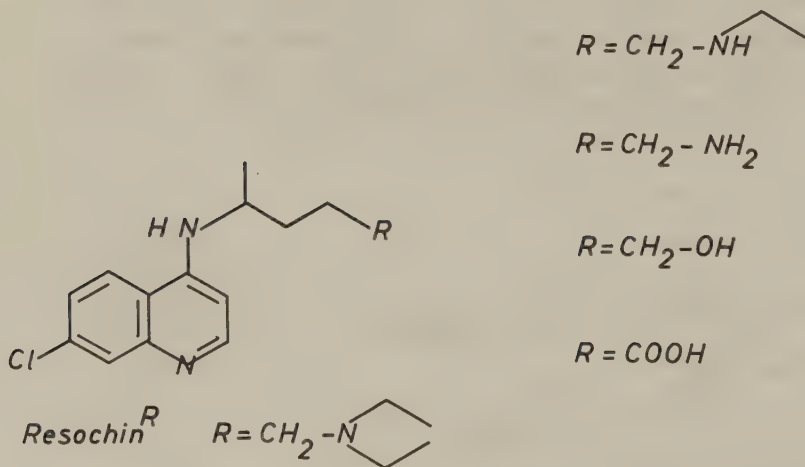
Abb. 3

Für die Wirkung schien also das intakte Molekül verantwortlich zu sein. Eine Oxidation wie bei den 6- und 8-Aminochinolinen war nicht anzunehmen und ließ sich auch in meinen Versuchen unter den Bedingungen der von P. Nickel angegebenen ³⁸⁾ Kaliumhexacyanoferrat (III) -Oxidation nicht erreichen. Diese Theorie konnte durch die Arbeiten von E. W. McClesney und Mitarbeitern ³²⁾ durch Isolierung der Metaboliten aus

Rhesusaffen gestützt werden. Metaboliten mit Änderungen im Chinolinring wurden nicht nachgewiesen (Abb. 4).

Entgegen den Erwartungen zeigte sich, daß die in 4-Stellung methylierte Verbindung V, bei der eine Tautomeriemöglichkeit zwischen dem Chinolinringstickstoff und der 4-Aminogruppe nicht mehr möglich ist, eine deutliche, wenn auch schwächere Wirksamkeit als Resochin^(R) aufweist. Ob und inwieweit eine Entmethylierung in vivo stattfindet, wurde noch nicht untersucht. Das gleiche Ergebnis erbrachte die N-Äthylverbindung VI.

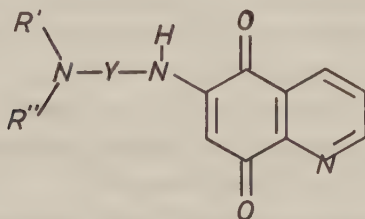
Abb. 4 : Metaboliten des Resochin^(R) 32)



Bei den 6- und 8-Aminochinolinen kann eine chinoide Struktur nur nach Oxidation erreicht werden. In diesen Chinolinchinonen vermutete F. S c h ö n h ö f e r ¹⁶⁾ die eigentlich wirksamen Metaboliten. Die Einführung von Substituenten, die eine Oxidation zum Chinon erschweren oder verhindern, müßten deshalb auch zur Verringerung oder zum Verschwinden der Malariawirksamkeit führen. Diese Arbeitshypothese bewährte sich

bei der Suche nach neuen Arzneimitteln gegen Malaria und konnte durch Auffinden des 5,6-Chinolinchinons des Plasmochin^(R) 33a, 33b) und des Pentaquine³⁴⁾ gestützt werden. Eine weitere Bestätigung lieferten N.L. Drake und Y.T. Pratt³⁵⁾ und J. Greenberg und Mitarbeiter³⁶⁾ durch ihre vergleichenden in vitro-Versuche mit synthetisierten Chinolinchinonen, die sich als äußerst aktiv herausstellten. W.-R. Hölzel²⁸⁾ vermutete, daß eine Substitution der 5- oder 8-Stellung von 6-Aminochinolinen mit der Methylgruppe oder mit Chlor eine Oxidation im Organismus zum 5,8-Chinolinchinon unterbinden würde. Tatsächlich trat ein Wirkungsverlust ein. Besonders bemerkenswert bleibt hier allerdings der Befund, daß die Derivate des 6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-2,4-dimethylchinolins mit 5-Acetylamino-²⁸⁾, mit 8-Acetylamino-²⁷⁾ und mit 8-Acetylamino-5-methoxy-²⁷⁾ Substitution allesamt unwirksam waren, obwohl Oxidation zu Chinonen denkbar sind. E.F. Elslager²³⁾ und unabhängig davon P. Nickel¹⁹⁾ postulierten in Einklang mit der Schönhöfer-Theorie als wirksamen Metaboliten von 6-Aminochinolinen 5,8-Chinolinchinone (Abb. 5). K. Folkers und Mitarbeiter^{37a, 37b)} zeigten, daß malariawirksame 6-Alkylamino-5,8-chinolinchinone in vitro das Coenzym Q-System hemmen.

Abb. 5



H. Paulus³¹⁾ verglich die Blutspiegelkurven verschiedener Aminochinoline mit ihrer chemischen Struktur und stellte einen Zusammenhang zwischen dem Abfall des Blutspiegels und einer möglichen Entstehung eines

5,6-o-Chinolinchinons im Organismus fest. Aus seinen Untersuchungen folgerte er, daß für die Malariawirksamkeit basisch alkylierter 6-Amino-2,4-dimethylchinoline die Möglichkeit einer Bildung eines 5,6-o-Chinolinchinons bzw. die einer 5,6-o-chinoiden Struktur notwendig ist, daß eine Verhinderung einer Oxidation in 8-Stellung zur Bildung einer 5,8-p-chinoiden Struktur trotz evtl. Bildungsmöglichkeit einer 5,6-o-chinoiden Struktur Unwirksamkeit hervorruft, daß ein rasches Absinken des Blutspiegels an die Bildung eines o-Chinons gebunden ist und daß bei Möglichkeit der Bildung sowohl einer 5,6-o- als auch einer 5,8-p-chinoiden Struktur das Molekül wirksam ist, sofern die 7-Stellung nicht besetzt ist.

4. Basisch alkylierte 6-Aminochinoline mit tertiärer 6-Amino-Gruppe

F. S c h ö n h ö f e r ¹⁶⁾ führte an, daß bei Acylierung des ringständigen, die basische Seitenkette tragenden, sekundären Stickstoffatoms die Wirksamkeit verschwand, als 6-Hydroxy-8-(4-dimethylamino-1-methylpropylamino) chinolin acetyliert und als Atebrin formyliert wurde. Dieselbe Acylierung führte nach H.-R. S e i d e l ²⁷⁾ auch bei 4 zu einem unwirksamen Acetylierungsprodukt 5 (Abb. 2).

Für eine zum Wirkungsverlust führende Alkylierung der sekundären, ringständigen 8-Aminogruppe ist bei F. Y. W i s e l o g l e ¹⁷⁾ ein Beispiel zu finden: 8-(3-Aminopropylamino)-6-methoxychinolin (SN 1.452) ist als gut wirksam beschrieben, während 8-[Bis-(3-aminopropyl) amino]-6-methoxychinolin (SN 5.691) ohne Wirkung ist.

Erstaunlicherweise erwies sich die von H.-R. S e i d e l ²⁷⁾ hergestellte, am 6-Aminostickstoff äthylierte Verbindung 6 (Abb. 2) als deutlich wirksam, eine Tatsache, die nach der S c h ö n h ö f e r s c h e n Chinonhypothese und nach den Untersuchungen von H. P a u l u s ³¹⁾ auf Grund

zumindest behinderter o-Chinonbildungsmöglichkeit nicht zu erwarten gewesen war. H.-R. Seidel²⁷⁾ nahm eine evtl. Entäthylierung in vivo an. Es war deshalb interessant zu untersuchen, ob sich andere 6-Amino-chinoline mit tertiärer 6-Aminogruppe ähnlich verhalten würden. Als vergleichbar boten sich die Monomethoxyverbindungen Ia²⁸⁾ und IIa²⁸⁾ bzw. die nach Acetylierung und anschließender Reduktion erhaltenen Verbindungen Ic und IIc an.

5. Oxidierbarkeit basisch alkylierter 6-Aminochinoline mit Kaliumhexacyanoferrat (III)

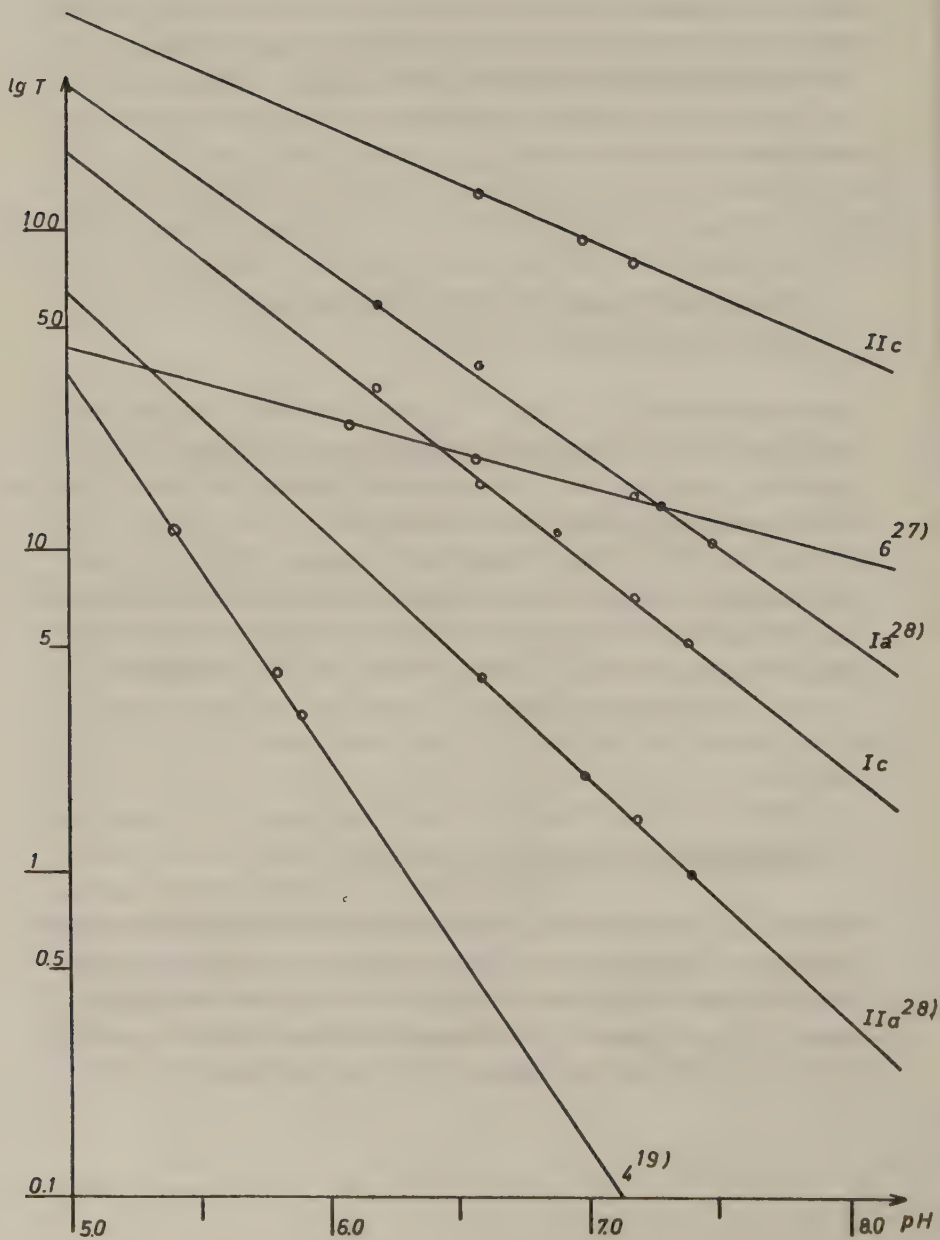
Auf Grund der von P. Nickel³⁸⁾ angegebenen Oxidierbarkeit von substituierten 6-Aminochinolininen mit Kaliumhexacyanoferrat (III) und dem Gedanken, daß bei der chemischen und bei der biologischen Oxidation gleiche Oxidationsprodukte entstehen könnten, haben schon H. Paulus³¹⁾, H. Hettche²⁹⁾, H.-R. Seidel²⁷⁾ und A. Wolff²⁶⁾ die Oxidationsgeschwindigkeiten und Oxidationsprodukte verschiedener Aminochinoline untersucht. Quantitativ lassen sich diese Oxidationen leicht verfolgen, da die freiwerdenden Protonen unter pH-stat-Bedingungen titrimetrisch bestimmt werden können.

6. Bestimmung der Oxidationsgeschwindigkeit

Nach der im experimentellen Teil beschriebenen Arbeitsweise wurden verschiedene 6-Aminochinoline mit einem Gemisch von Kaliumhexacyanoferrat (III) und - (II) im Molverhältnis 5 + 1 bei verschiedenen pH-Werten, die eine meßbare Oxidationsgeschwindigkeit erlaubten, oxidiert^{26, 27, 29, 31, 38)}. Bei der Oxidation wurde von den Salzen der Chinolin-

Abbildung 6

Abhängigkeit der Oxidationsgeschwindigkeit
vom pH-Wert



basen mit der Naphthalin-1.5-disulfonsäure ausgegangen. Als Maß für die Oxidationsgeschwindigkeit ist die Zeit T in Minuten angegeben, in der 20 % der theoretischen Laugenmenge verbraucht ist (Tab. 1).

Tabelle 1 : Oxidationsgeschwindigkeit T (in min) basisch alkylierter 6-Aminochinoline

pH	Ia ²⁸⁾	Ic	IIa ²⁸⁾	IIc	pH	4 ¹⁹⁾	6 ²⁷⁾
6.2	59	32			5.4	11,5	
6.6	38	16	4	132	5.8	4,1	
6.9		11,5			5.9	3	
7.0			2	95	6.1		24
7.2	15	7,2	1,5		6.6		19
7.3	14			48			
7.4		5,2	1				
7.5	10.5						

Trägt man die Oxidationsgeschwindigkeiten T auf der logarithmisch geteilten Ordinate gegen die pH-Werte auf der Abszisse auf und verbindet die Meßpunkte, so erhält man ein Diagramm mit annähernden Geraden. Aus diesem Diagramm lassen sich die verschiedenen Oxidationsgeschwindigkeiten bei beliebigen pH-Werten ablesen (s. Abb. 6).

7. Ergebnisse ⁺⁾

In Übereinstimmung mit A. Wolff ²⁶⁾ und H.-R. Seidel ²⁷⁾ wurde gefunden, daß sich das basisch alkylierte 5.8-Dimethoxychinolin **4** ¹⁹⁾ (Abb. 2) sehr rasch oxidieren läßt. Die Oxidationsgeschwindigkeit bei höheren pH-Werten als 7.0 ist so groß, daß bei einer Einstellung des pH-Wertes schon ein großer Teil der Verbindung oxidiert wird und die gefundenen Werte nicht reproduzierbar sind. Die entsprechende N-äthylierte Verbindung **6** ²⁷⁾ (Abb. 2) wird deutlich langsamer oxidiert, wobei die Wirkung geringer geworden und die Toxizität etwa gleich geblieben ist. Ausgangsverbindung ließ sich dünnschichtchromatographisch in beiden Fällen nicht mehr nachweisen, jedoch konnte sowohl 5.6-o-Chinon als auch 5.8-p-Chinon in dem Oxidationsansatz nachgewiesen werden ³⁹⁾. Sowohl o- als auch p-Chinon lassen sich bei **4** in größerer Menge als bei **6** nachweisen.

Die Oxidationsgeschwindigkeit der 8-Monomethoxyverbindung **Ia** ²⁸⁾ wurde durch N-Äthylierung zu **Ic** entgegen der Erwartung nicht verringert, sondern vergrößert. Gleichzeitig konnte eine Steigerung der Verträglichkeit gefunden werden, die Wirksamkeit blieb gleich. Auch bei diesen Verbindungen konnte, wenn auch schwach, o-Chinon gefunden werden. p-Chinon ließ sich bei **Ic** schwach, bei **Ia** gut nachweisen ³⁹⁾. Im Gegensatz dazu führte die Äthylierung von der 5-Monomethoxyverbindung **IIa** zu **IIc** zu einer ganz erheblichen Verlangsamung der Oxidationsgeschwindigkeit, im Gefolge mit einer deutlichen Herabsetzung der Wirksamkeit und einer bedeutenden Erhöhung der Toxizität. o-Chinonbildung ließ sich bei **IIa** und **IIc** ganz schwach feststellen, p-Chinonbildung wurde bei **IIa** etwas

⁺⁾ Für die Überlassung der angegebenen Ergebnisse der Prüfungen auf Verträglichkeit und Malariawirksamkeit danke ich Herrn Dr. E. Fink ⁴⁰⁾. Die Prüfungen erfolgten an der Maus, als Erreger diente P.berghei. Die vollständigen Ergebnisse dieser Untersuchungen werden Gegenstand gesonderter Veröffentlichungen sein.

stärker als bei IIc beobachtet. Bei allen vier Verbindungen, nicht jedoch bei 4 sowie 6, konnte nach der Oxidation in meinen Vergleichsversuchen noch Ausgangsverbindung festgestellt werden, bei IIc wurde aus dem Oxidationsansatz als Hauptprodukt intaktes, nicht oxidiertes Produkt nachgewiesen, bei IIa und IIc traten außerdem im Oxidationsansatz Zersetzungsprodukte auf, die durch Weiterreaktion des in 8-Stellung unsubstituierten o-Chinons entstanden sein könnten ⁴¹⁾.

Die Vermutung, daß durch N-Alkylierung von 6-Aminochinolinen eine o-Chinonbildung verhindert würde, kann nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die 5,8-Dimethoxyverbindung, bei der sowohl eine leichte o- als auch eine p-Chinonbildung denkbar ist, parallel zu ihrer hohen Oxidationsgeschwindigkeit die beste Wirksamkeit, aber auch eine relativ hohe Toxizität besitzt. Die 8-Methoxyverbindung Ia scheint ebenfalls relativ leicht o- und p-Chinon bilden zu können, bei der äthylierten Verbindung Ic dürfte die o-Chinonbildung erschwert sein; im Gefolge davon sinkt die Toxizität. Der Wirkungsverlust bei IIc könnte durch eine erschwerte o-Chinonbildung neben einer durch die unsubstituierte 8-Stellung sowieso schlechteren p-Chinonbildungsmöglichkeit erklärt werden. Hier wäre es denkbar, daß die höhere Toxizität hauptsächlich dem intakten Molekül, das im Organismus analog der in vitro-Oxidation langsam oxidiert werden sollte, zuzuschreiben ist. Möglicherweise wird also die Toxizität bei 6-Aminochinolinen in vivo einerseits durch gebildetes o-Chinon, andererseits durch das intakte, schlecht oxidierbare Molekül hervorgerufen. Die Verringerung einer o-Chinonbildungsmöglichkeit bei gleichzeitig hoher Oxidationsgeschwindigkeit ruft also eine Toxizitätssenkung hervor; hier wäre als Beispiel die N-äthylierte Verbindung Ic zu nennen. Die etwa gleich große Toxizität von 4 ¹⁹⁾ und 6 ²⁷⁾ ließe sich dadurch erklären, daß bei 6 zwar eine geringere o-Chinonbildung eintritt, dieser toxizitätsmindernde Effekt aber auf Grund der infolge einer in vivo langsameren Oxidation bedingten höheren Konzentration des intakten Moleküls aufgehoben wird.

(Übersicht s. Tab. 2)

Tabelle 2 Übersicht über den Zusammenhang der Oxidation, Wirksamkeit und Toxizität mit der Substitution bei einigen basisch alkylierten 6-Amino-2,4-dimethylchinolinen



	-5,8-dimethoxy-		-8-methoxy-		-5-methoxy-	
	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{N} \\ \\ \text{R} \end{array}$ (4)	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{R}-\text{N} \\ \\ \text{R} \end{array}$ (6)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{N} \\ \\ \text{R} \end{array}$ (Ia)	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{R}-\text{N} \\ \\ \text{R} \end{array}$ (Ic)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{N} \\ \\ \text{R} \end{array}$ (IIa)	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{R}-\text{N} \\ \\ \text{R} \end{array}$ (IIc)
Oxidations = geschwindigkeit		>		<		>
o-Chinon = bildung*		>		=		=
p-Chinon = bildung*		>		> =		>
Wirksamkeit		>		=		>
Akute Toxizität		=		>		<
Dimethoxy- gegen Monomethoxy -						
	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{N}-\text{H} \\ \\ \text{R} \end{array}$			$\begin{array}{c} \text{R}-\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{R} \end{array}$		
	-8-methoxy	-5,8-di-methoxy	-5-methoxy	-8-methoxy	-5,8-di-methoxy	-5-methoxy
Oxidations = geschwindigkeit		<	>		>	>
o-Chinon = bildung*		<	>		<	>
p-Chinon = bildung*		<	>		<	>
Wirksamkeit		<	>		<	>
Akute Toxizität		<	>		<	=

*Nachweis durch DC

< größer als > kleiner als
= gleich

8. Bestimmung der pK_s -Werte und Diskussion

Das pharmakokinetische Verhalten vieler Arzneimittel mit basischen Gruppen wird vom pK_s -Wert der Verbindung und vom pH-Wert des Kompartimentes im Organismus beeinflusst. In der Regel kann nur die freie Base gut durch Membranen diffundieren. So fand A. Albert⁴²⁾ einen direkten Zusammenhang zwischen pK_s -Wert und antibakterieller Wirkung bei Acridinen. Es lag deshalb die Vermutung nahe, daß auch bei den vom Chinolin abstammenden Malariamitteln, die alle starke Basen sind, die pK_s -Werte einen Einfluß auf die Wirkung haben. I. L. Irwin und Mitarbeiter^{43, 44, 45)} untersuchten deshalb die mögliche Wechselwirkung verschiedener Verbindungen mit sauren Zellbestandteilen, wie etwa Nukleinsäuren.

Die Wirksamkeit des Resochin^(R) erklärte F. E. Hahn und Mitarbeiter⁴⁶⁾ durch Anlagerung des stark basischen 4-Aminochinolins an die Phosphatgruppen der doppelsträngigen DNS und deren Biosynthesehemmung und W. Peters¹³⁾ nahm an, daß Resochin^(R) den Zellmetabolismus der Plasmodien durch Erhöhung des pH-Wertes der Nahrungsvakuole stört. Nach K. Folkers und Mitarbeitern^{37a+b)} wird auch eine Hemmung des Coenzym Q-Systems durch Verbindungen mit chinoider Struktur und damit ein Eingriff in die Atmungskette diskutiert.

Ein Einfluß der Basizität auf die Aktivität ist bei den 6-Aminochinolinen von P. Nickel und E. Fink⁴⁷⁾ erörtert worden.

Die wirksamen basisch alkylierten Aminoquinoline besitzen drei Stickstoffatome. Das basischste Stickstoffatom ist das in der endständigen Dialkylaminogruppe der Seitenkette befindliche mit einem pK_s -Wert von 10.2¹⁹⁾. Es liegt im physiologischen pH-Bereich stets protoniert vor. Die ringständige aromatische Aminogruppe ist so schwach basisch, daß sie bei physiologischem pH-Wert nicht protoniert ist. Unterschiede im pK_s -Wert und damit verschiedene Protonisierungsgrade im Organismus weisen da-

gegen die Ringstickstoffe auf. Die in der Tab. 3 aufgeführten pK_s -Werte wurden potentiometrisch durch Titration der Salze mit 0.1 N Kalilauge bestimmt.

(Durchführung s. Experimenteller Teil).

Tab. 3 : pK_s - Werte

Verbindung	pK_s -Wert
Ia ²⁸⁾	7,16
Ib	5,57
Ic	7,26
IIa ²⁸⁾	7,03
IIb	5,71
IIc	6,85
4 ¹⁹⁾	6,83
5 ²⁷⁾	5,35
6 ²⁷⁾	6,61
Resochin ^R	8,48
V	7,65
VI	7,69

Bei der Acetylierung von Ia zu Ib und von IIa zu IIb sinkt der pK_s -Wert um mehr als eine Einheit; dies steht in Übereinstimmung zu H.-R. Seidel²⁷⁾, der gleichzeitig eine Unwirksamkeit der acetylierten Verbindung 5 (Abb. 2) feststellte. Die N-äthylierte Verbindung IIc liegt in ihrem pK_s -Wert unterhalb des pK_s -Wertes der Ausgangsverbindung IIa und es ließ sich eine verringerte Oxidationsgeschwindigkeit und ein Wirkungsverlust feststellen. Einen Wirkungsverlust fand auch H.-R. Seidel²⁷⁾ bei der Äthylierung von 4 zu 6 (Abb. 2). Die Äthylie-

rung von Ia zu Ic ließ den pK_s -Wert leicht ansteigen, im Gefolge mit einer größeren Oxidationsgeschwindigkeit und einer Wirkungsverbesserung. Auch bei der N-Methylierung von Resochin^(R) zu V und bei der N-Äthylverbindung VI konnte, einhergehend mit einer geringeren Basizität, ein Wirkungsverlust beobachtet werden. Auf Grund der geringen Änderungen der pK_s -Werte und der kleinen Anzahl von untersuchten Verbindungen halte ich jedoch einen Zusammenhang, niedriger pH-Wert, niedrigere Oxidationsgeschwindigkeit, geringere Wirksamkeit, für nicht gegeben. P. Nickel¹⁹⁾ konnte einen unmittelbaren Zusammenhang bei Verbindungen, die durch verschiedene Substitution in 2-, 3- und 4-Stellung unterschiedliche pK_s -Werte besaßen, ebenfalls nicht feststellen.

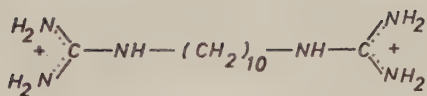
B. Trypanozide Chemotherapeutika vom Diamidin-Typ

1. Einleitung

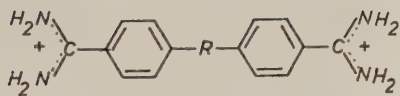
Bei den menschlichen, afrikanischen Trypanosomiasen machen die Erreger in den zu der Gattung *Glossina* gehörenden blutsaugenden Tsetse - Fliegen eine Entwicklung durch, die mit der Ausbildung von infektiösen Trypanosomenformen einen Abschluß findet. Beim Stich einer solchen infizierten Tsetse-Fliege geraten die Trypanosomen ins Blut und verursachen bei der Vermehrung typische Krankheitsbilder mit akutem, subakutem und chronischem Infektionsverlauf. Als Erreger der menschlichen Schlafkrankheit treten *T. rhodesiense* und *T. gambiense* auf. Die afrikanischen Trypanosomiasen von Rindern, die zu großen wirtschaftlichen Verlusten in den verseuchten Gebieten führen, werden hauptsächlich von *T. congolense* und *T. vivax* verursacht ^{1, 2, 3)}.

2. Entdeckung und Weiterentwicklung der Amidine

K. S c h e r n ⁴⁸⁾ und N. und H. v. J a n c s o ⁴⁹⁾ fanden, daß die glukosebedürftigen Trypanosomen durch eine blutzuckersenkende Verbindung, Synthalin^(R) (Abb. 7), in der Maus abgetötet werden konnten. K. S c h e r n ⁴⁸⁾ erhielt eine spezifisch-toxische Wirkung auf die Trypanosomen für wahrscheinlich, was später bewiesen werden konnte ⁵⁰⁾. Auf Grund der Ergebnisse mit Synthalin^(R) befaßte man sich intensiv mit ähnlichen biskationischen Verbindungen und gelangte durch Einbau von aromatischen Ringen zu den gut wirksamen Diamidinen Pentamidin und Stilbamidin (Abb. 7), deren Wirkung hauptsächlich gegen die humanpathogenen Trypanosomen gerichtet war. Weitere Forschungen führten zum Berenil^(R) (Abb. 7) mit einer ausgezeichneten Aktivität sowohl gegen humanpathogene als auch rinderpathogene Trypanosomen. Diese Diamidine stellen längliche, flache



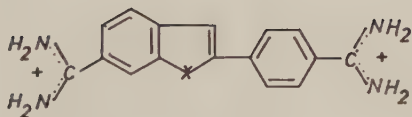
Synthalin^R



R = -O-(CH₂)₅-O- Pentamidin

R = -CH=CH- Stilbamin

R = -NH-N=N- Berenil^R

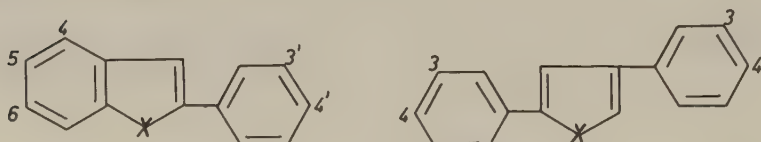


X = S 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)thionaphthen⁵¹⁾

X = NH 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)indol⁵⁶⁾

Moleküle mit zwei stark kationischen, stickstoffhaltigen Zentren an aromatischen Sechsringen dar. Die Brücke zwischen den Amidinobenzolflanken kann weitgehend variiert werden. Um die wirksamere trans-Form des Stilbamidins zu stabilisieren, wurde von O. D a n n und Mitarbeitern ⁵¹⁾ ein Ringschluß über eine Schwefelbrücke zum 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)thionaphthen (Abb. 7) durchgeführt. Die Wirksamkeit erwies sich als der des Pentamidins überlegen.

Die Untersuchungen der Abhängigkeit der trypanoziden Wirkung von der Stellung der Amidinogruppen ⁵¹⁾ ergab, daß eine 4',6- und 4',5 - Kombination der Amidinogruppen der getesteten Diamidine vom 2-Phenylthionaphthen günstiger als die 3',6- oder 3'.5-Kombinationen waren (Abb. 8).



$X = \text{Heteroatom}$

Abb. 8

Eine ähnliche Beobachtung machte E. W a l k e n h o r s t ⁵²⁾ bei 2,5-Bis-(4-amidinophenyl)imidazol, bei dem sich die 4.4-Stellung als überlegen der 3.4- oder 3.3-Stellung erwies. H. F i c k ⁵³⁾ fand, daß der Verzicht auf einen heterocyclischen Teil einen Wirkungsverlust nach sich führt. Trypanozide Diamidine, bei denen die beiden Amidinobenzolflanken durch einen 5-Ring-Heterocyclus verbunden sind, wurden von R. F e r n b a c h ⁵⁴⁾ zuerst mit dem 2.5-Bis(4-amidinophenyl)-1.3.4-oxdiazol dargestellt. Die sehr gute Aktivität gegen *T. rhodesiense* und die gute gegen *T. gambiense* und die geringere gegen *T. congolense* sank durch Austausch des mittleren 1.3.4-Oxdiazolringes durch Furan, Thiophen oder Pyrrol ⁵³⁾ deutlich ab, während sie bei Ersatz durch Imidazol ⁵²⁾ voll

erhalten blieb. Ein ähnliches Wirkungsspektrum, aber etwas schwächere Wirkung als das Imidazolderivat zeigten die von B. Pietzner⁵⁵⁾ dargestellten Diamidine mit Oxazol und Pyrazol als heterocyclischen Ring, während das 3,5-Bis-(4-amidinophenyl)isoxazol⁵⁵⁾ eine überraschende spezifische Wirkung gegen *T. rhodesiense* aufwies. Der Ersatz des heterocyclischen 5-Ringes mitsamt einer Phenylgruppe durch entsprechende 5-Ringe mit ankondensierten Benzolring führte in fast allen Fällen zu einer Wirkungssteigerung, in ganz besonderem Maß bei 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)indol (Abb. 7), das im Gegensatz zu 2,5-Bis-(4-amidinophenyl)pyrrol⁵³⁾ eine überragende Wirksamkeit gegen *T. congolense* zeigte⁵⁶⁾.

Wenn man all diese Einzelergebnisse berücksichtigt, lag es nahe, auf Grund der an sich schon recht guten Wirkung von 3,5-Bis-(4-amidinophenyl)isoxazol ein Diamidin mit einem 1,2-Benzisoxazolgerüst zu synthetisieren. Das von mir hergestellte 5-Amidino-3-(4-amidinophenyl)-1,2-benzisoxazol (XIIIb) zeigte jedoch gegen *T. congolense* und *T. rhodesiense* nur schwache Wirkung. Eine Wirksamkeitsverbesserung könnte sich vielleicht ergeben, wenn die eine Amidinogruppe in 6- statt in 5-Stellung des Benzisoxazolringes stünde.

Bei Diamidinen wie Berenil^(R) oder 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)indol⁵⁶⁾ scheint eine Wirksamkeit gegen *T. congolense* durch eine NH-Gruppe in der Brücke begünstigt zu sein. E. Walkenhorst⁵²⁾ stellte 5- (bzw. 6-) Amidino-2-(4-amidinoanilino)benzimidazol her, wobei durch diese Iminoeneinschiebung eine mit Berenil^(R) vergleichbare Wirkung gegen *T. congolense* erzielt wurde bei ebenfalls guter Wirkung gegen *T. rhodesiense*. B. Pietzner⁵⁵⁾ untersuchte die Wirkung dieser Iminoeneinschiebung bei der Darstellung von 3-(4-Amidinoanilino)-5-(4-amidinophenyl)-1,2,4-triazol, wobei sich eine allerdings nur geringe Wirkungssteigerung gegen *T. congolense* und eine gute Aktivität gegen *T. rhodesiense* herausstellte. Die von mir vorgenommene Iminoeneinschiebung führte zu 3-(4-Amidinoanilino)-5-(4-amidinophenyl)pyrazol (XVIIb), eine Verbindung, die eben-

falls die der $-N=N-NH-$ Gruppe des Berenil^(R) isostere $-N=CH-NH-$ Gruppe enthielt. Gegen *T. rhodesiense* konnte eine sehr gute Wirksamkeit festgestellt werden, gegen *T. congolense* ergab sich nur in hohen Dosen eine Aktivität; die erwartete wesentliche Wirkungssteigerung blieb hier wie bei der von B. P i e t z n e r vorgenommenen Imino-einschiebung aus. Bei dem Diamidin - Typ mit drei isolierten Ringen scheint somit eine Imino-einschiebung zu keiner verbesserten Wirksamkeit gegen *T. congolense* zu führen.

C. Chemisch - theoretischer Teil

1. 6-Aminochinoline mit tertiärer, ringständiger Aminogruppe

a) 6-Amino-8-methoxy-2.4-dimethylchinolin ²⁸⁾

(Formelschema 1)

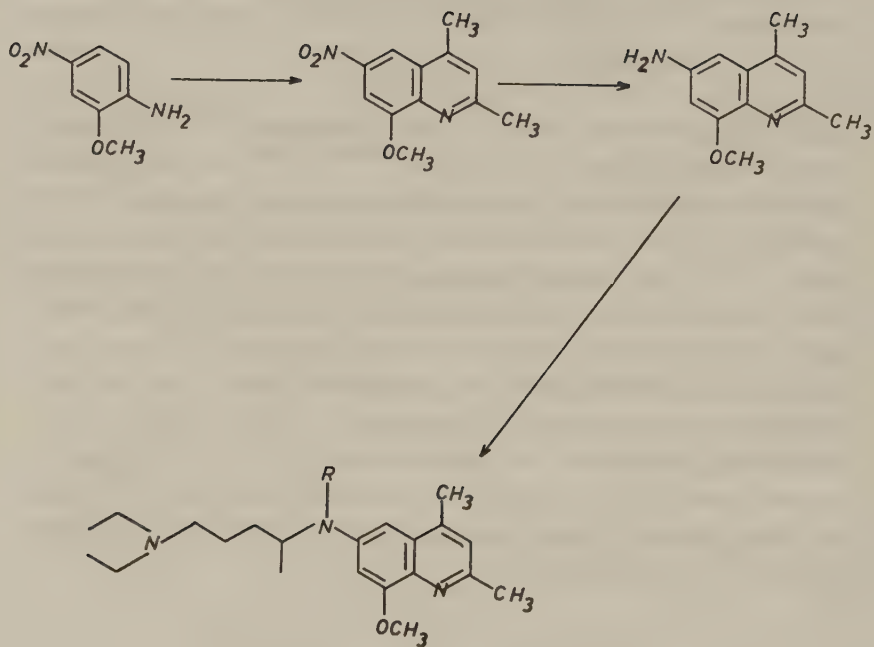
Als Ausgangsverbindung diente 2-Amino-5-nitroanisol ^{57,58)}, das beim direkten Ringschluß nach C. Beyer ^{59,60,61,62)} mit einem Reaktionsgemisch umgesetzt wurde, das durch Sättigung einer Mischung aus Paraldehyd und Aceton mit getrocknetem Chlorwasserstoffgas erhalten worden war ^{63,64)} und welches Äthylidenaceton enthielt. Als Oxidationsmittel dient herkömmlicherweise Nitrobenzol; die nach dieser Methode erreichbaren Ausbeuten liegen auch bei Verwendung von reinem Äthylidenaceton in der Regel nicht über 30 % d.Th. Im Hinblick auf die Skraup'sche Chinolinsynthese verwendete ich Arsensäure, $D = 2.05$, wobei sich die Aufarbeitung vereinfachte und die Ausbeuten auf 43 % d.Th. gesteigert werden konnten. Das 8-Methoxy-2.4-dimethyl-6-nitrochinolin ²⁸⁾ konnte mit Raney-Nickel in Aceton glatt zum 6-Amino-8-methoxy-2.4-dimethylchinolin ²⁸⁾ reduziert werden.

b) 6-Amino-5-methoxy-2.4-dimethylchinolin ²⁸⁾

(Formelschema 2)

Das aus p-Anisidin in bekannter Weise ^{65,66,67)} hergestellte 3-Amino-4-chloranisol wurde durch saure Kondensation in Toluol unter Zusatz einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure mit Acetylaceton zum Enamin ²⁸⁾ umgesetzt, das isoliert wurde und nach A. Combes ⁶⁸⁾ zum 8-Chlor-5-methoxy-2.4-dimethylchinolin ²⁸⁾ ringgeschlossen wurde. Die Nitrierung

FORMELSCHEMA 1

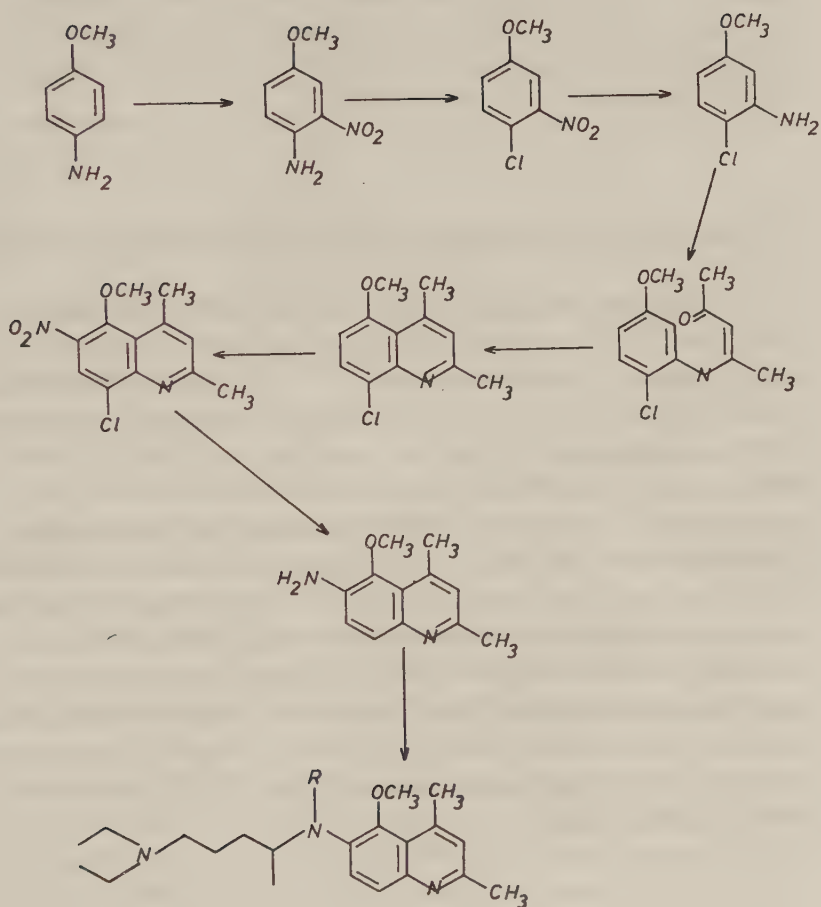


1a $R = H^{28)}$

1b $R = COCH_3$

1c $R = CH_2CH_3$

FORMELSCHEMA 2



IIa $R = H^{28)}$

IIb $R = COCH_3$

IIc $R = CH_2CH_3$

zum 8-Chlor-2.4-dimethyl-6-nitrochinolin²⁸⁾ erfolgte mit rauchender Salpetersäure, $D = 1.52$. Die katalytische Reduktion der Nitrogruppe in Alkohol mit Raney-Nickel und die anschließende dünn-schichtchromatographisch verfolgte katalytische Enthalogenisierung⁶⁹⁾ durch Zusatz von Natronlauge zur Neutralisation des abgespaltenen Chlorwasserstoffs ergab 6-Amino-5-methoxy-2.4-dimethylchinolin²⁸⁾.

2. Einführung der 6-(4-Diäthylamino-2-methylbutylamino) - Seitenkette

Die Einführung der basischen Seitenkette erfolgte nach dem Verfahren von D. Shiho⁷⁰⁾ und K.S. Topchiev und M.D. Braude⁷¹⁾ mit 4.4-Diäthoxy-1-diäthylaminopentan^{70, 71, 72)} und einer katalytischen Menge Ammoniumchlorid¹³³⁾ zu den entsprechenden Schiff'schen Basen. Die Verwendung des von D. Shiho und K.S. Topchiev und M.D. Braude nach den Angaben von M. Kühn⁷³⁾ analog den Arbeiten von L. Claissen⁷⁴⁾ durch Einwirkung von ortho-Ameisensäureäthylester auf 5-Diäthylaminopentan-2-on dargestellten Ketals beruht auf der Beobachtung, daß sich Ketale im Gegensatz zu den entsprechenden Ketonen mit aromatischen Aminen glatt zu den Schiff'schen Basen kondensieren lassen. Die nach dieser Vorschrift dargestellten Schiff'schen Basen wurden nicht isoliert, sondern sofort unter Ausschluß von Feuchtigkeit durch katalytische Hydrierung in Methanol mit Platin in die 6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)chinoline Ia und IIa²⁸⁾ übergeführt (Formelschema 1 und 2).

3. Darstellung der tertiären Amine in 6-Stellung

Zur Einführung eines Alkylrestes in die sekundäre Aminogruppe ist eine Alkylierung mit Alkylhalogeniden ungeeignet, da der endständige, tertiäre Seitenkettenstickstoff quaternisiert wird. Um bei den basisch alkylierten 6-Aminochinolinen Ia und IIa das Amin in 6-Stellung völlig zu substituieren, griff ich deshalb zu der bei den 6-Aminochinolinen zuerst von H.-R. Seidel²⁷⁾ angewandten Methode, die sekundären Aminogruppen mit Acetanhydrid zu den tertiären Acetylaminoverbindungen umzusetzen. Aus Ia und IIa erhielt ich mit Acetanhydrid in Eisessig in guten Ausbeuten 6-[N-Acetyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino]-8-methoxy-2,4-dimethylchinolin (Ib) und 6-[N-Acetyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino]-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin (IIb). Diese Verbindungen waren im Vergleich zu den übrigen basisch alkylierten Aminochinolinen stabil.

Als Reduktionsmittel, mit dem Carbonamidgruppen unter milden Bedingungen selektiv zu Alkylaminogruppen reduziert werden können, stand nach den grundlegenden Arbeiten von R.F. Nyström und W.G. Brown⁷⁵⁾ Lithiumaluminiumhydrid zur Verfügung. Aus unsubstituierten und N-monoalkylierten Amiden entstehen fast ausschließlich die entsprechenden primären und sekundären Amine. Die N-disubstituierten Amide werden zum Teil zu den sekundären Aminen zurückgespalten, wobei aus dem Säurerest der entsprechende Alkohol entsteht⁷⁶⁾. Aus diesem Grunde konnte bei der Reduktion von Ib und IIb in nur 29 und 35 % Ausbeute 6-[N-Äthyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino]-8-methoxy-2,4-dimethylchinolin (Ic) und 6-[N-Äthyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino]-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin (IIc) neben viel Ausgangsprodukt erhalten werden (Formelschema 1 und 2). Als Lösungsmittel bei der Reduktion wurde getrockneter Äther verwendet. Obwohl für die Reduktion von Säureamiden sekundärer Amine eine äquivalente Menge Lithiumaluminiumhydrid

genügen müßte ⁷⁷⁾, verwendete ich einen vierfachen Überschuß an Reduktionsmittel, wodurch die Ausbeuten gesteigert werden konnten.

Es wurde dickschichtchromatographisch gereinigt, um von Reaktionsnebenprodukten, wie etwa den nicht äthylierten Ausgangsverbindungen, abzutrennen.

Zur Sicherung der Struktur der N-äthylierten Verbindungen wurden die IR- und UV-Spektren von Ia und Ib bzw. von IIa und IIb mit denen von Ic bzw. IIc verglichen. Von Ic und IIc wurden außerdem die Massenspektren aufgenommen. Die IR-Spektren von Ia und IIa in Kaliumbromid zeigen bei 3550 cm^{-1} eine N-H-Valenzschwingungsbande, während in den Spektren von Ib und IIb das C=O von tertiären Amiden als Bande bei 1650 cm^{-1} auftritt. Beide charakteristische Banden fehlen in den Spektren von Ic und IIc.

Die UV-Spektren (Abb. 9, 10, 11), in Cyclohexan aufgenommen, zeigen für die isomeren Verbindungen Ia und IIa, Ib und IIb und Ic und IIc jeweils annähernd identische Maxima. Ia besitzt ein Maximum bei $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) 364\text{ nm} (3.3617)$, ein dreigipfeliges bei $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) 305\text{ nm}, 297\text{ nm}$ und $289\text{ nm} (3.6580, 3.6990 \text{ und } 3.6532)$ und ein weiteres bei $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) 258\text{ nm} (4.3424)$. Die Acetylverbindung Ib weist ein Maximum $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) 286\text{ nm} (3.6812)$ und eine Schulter bei $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) 253\text{ nm}$ und $241\text{ nm} (4.1903 \text{ und } 4.3802)$ auf.

Die äthylierte Verbindung Ic zeigt ein Maximum $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) 368\text{ nm} (3.5683)$, ein zweigipfeliges mit $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) 312\text{ nm}$ und $301\text{ nm} (3.8976 \text{ und } 3.9191)$ und ein weiteres Maximum $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) 265\text{ nm} (4.3766)$.

IIa zeigt $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) 368 (3.5092)$, ein dreigipfeliges Maximum $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) 306\text{ nm}, 294\text{ nm}$ und $283\text{ nm} (3.6902, 3.7924 \text{ und } 3.7924)$.

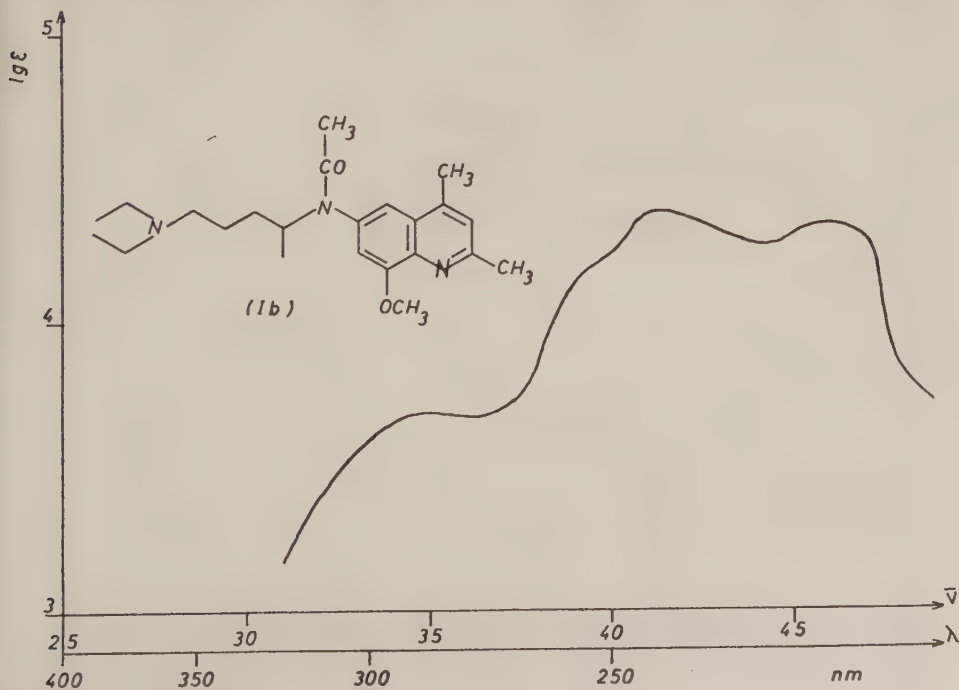
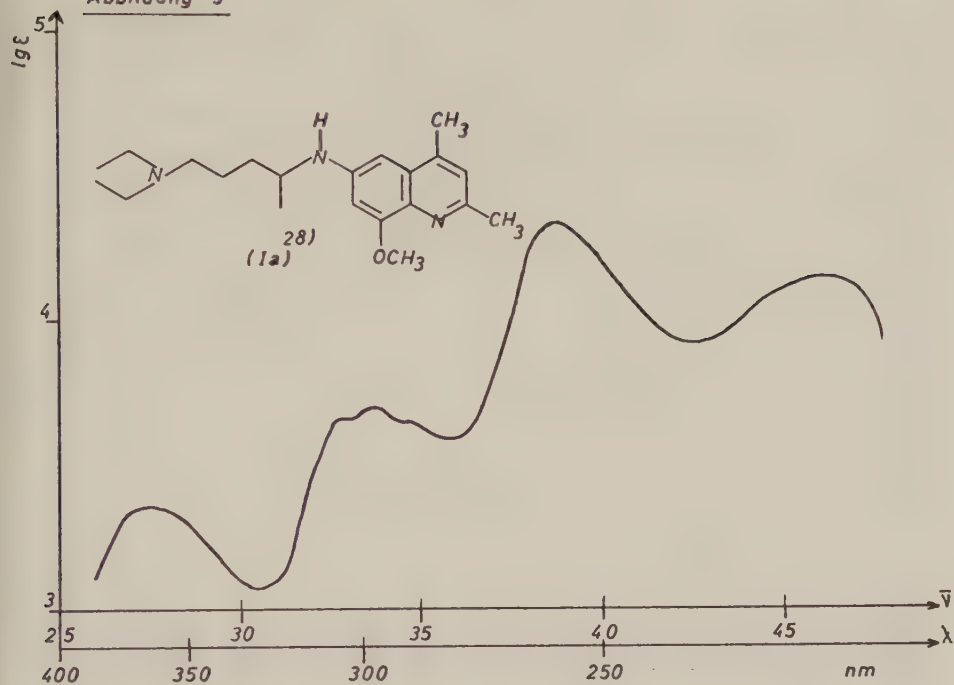


Abbildung 10

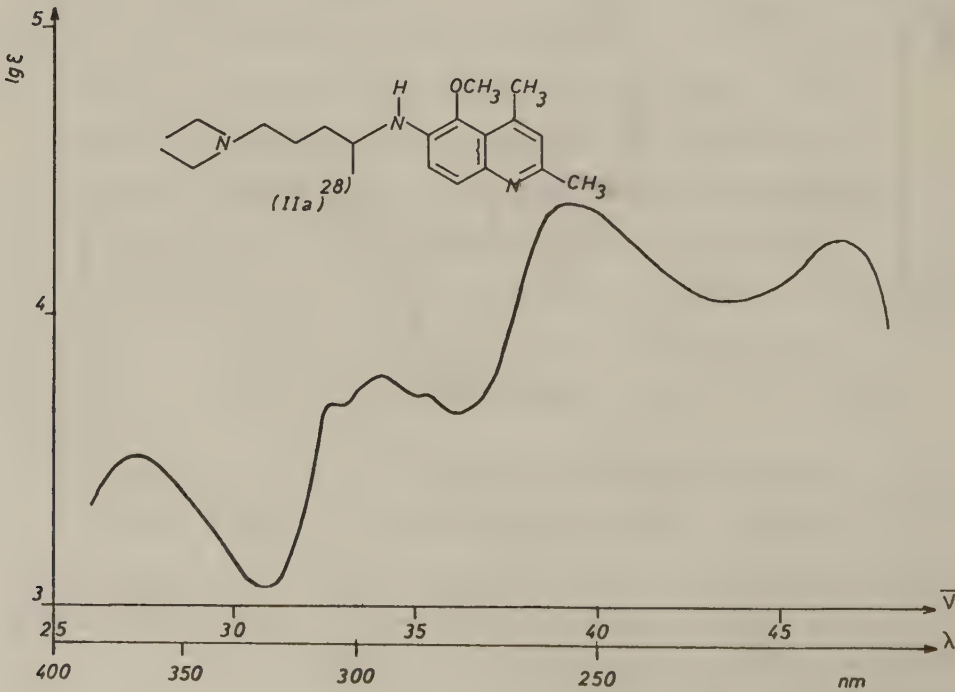
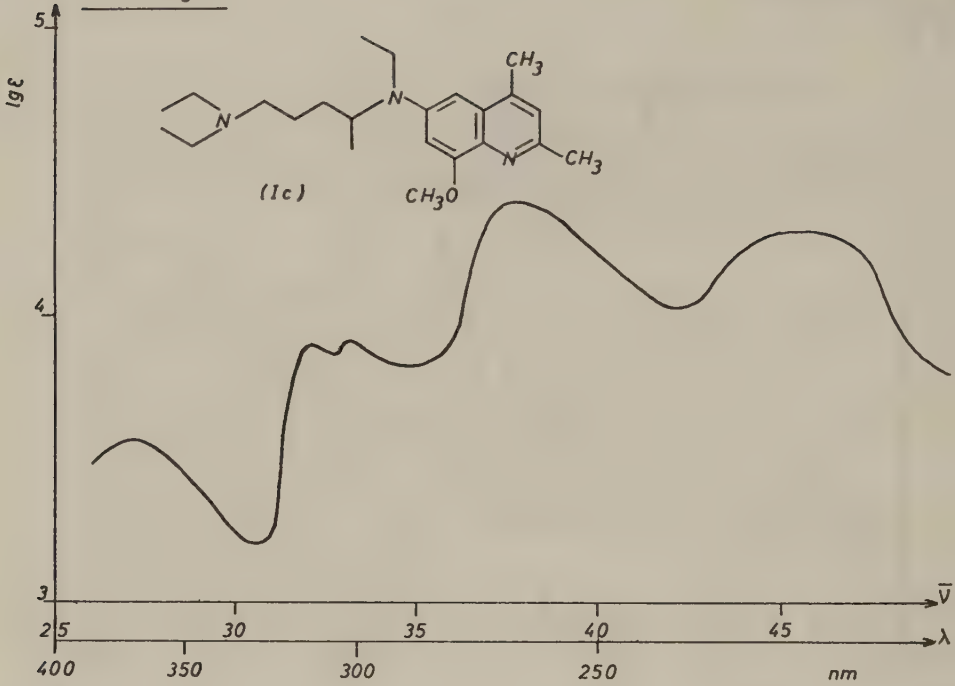
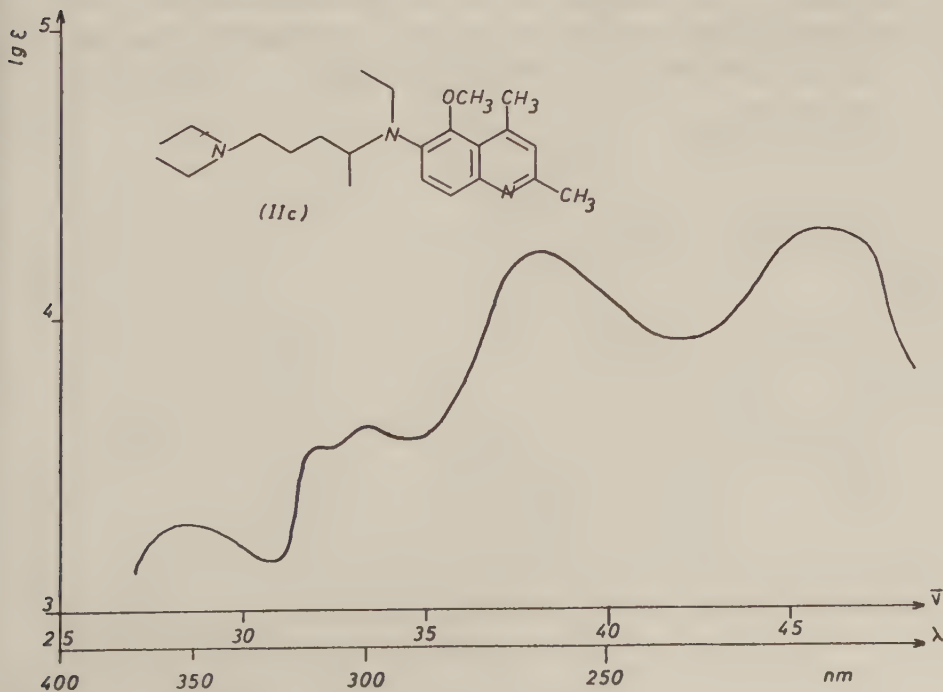
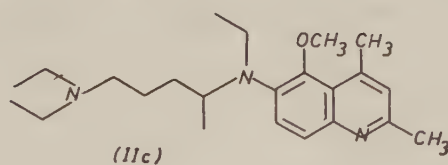
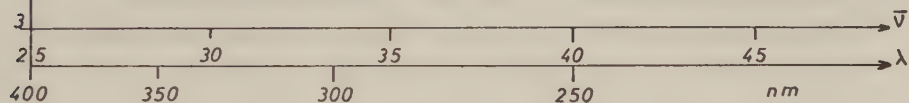
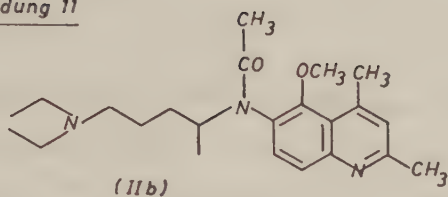


Abbildung 11

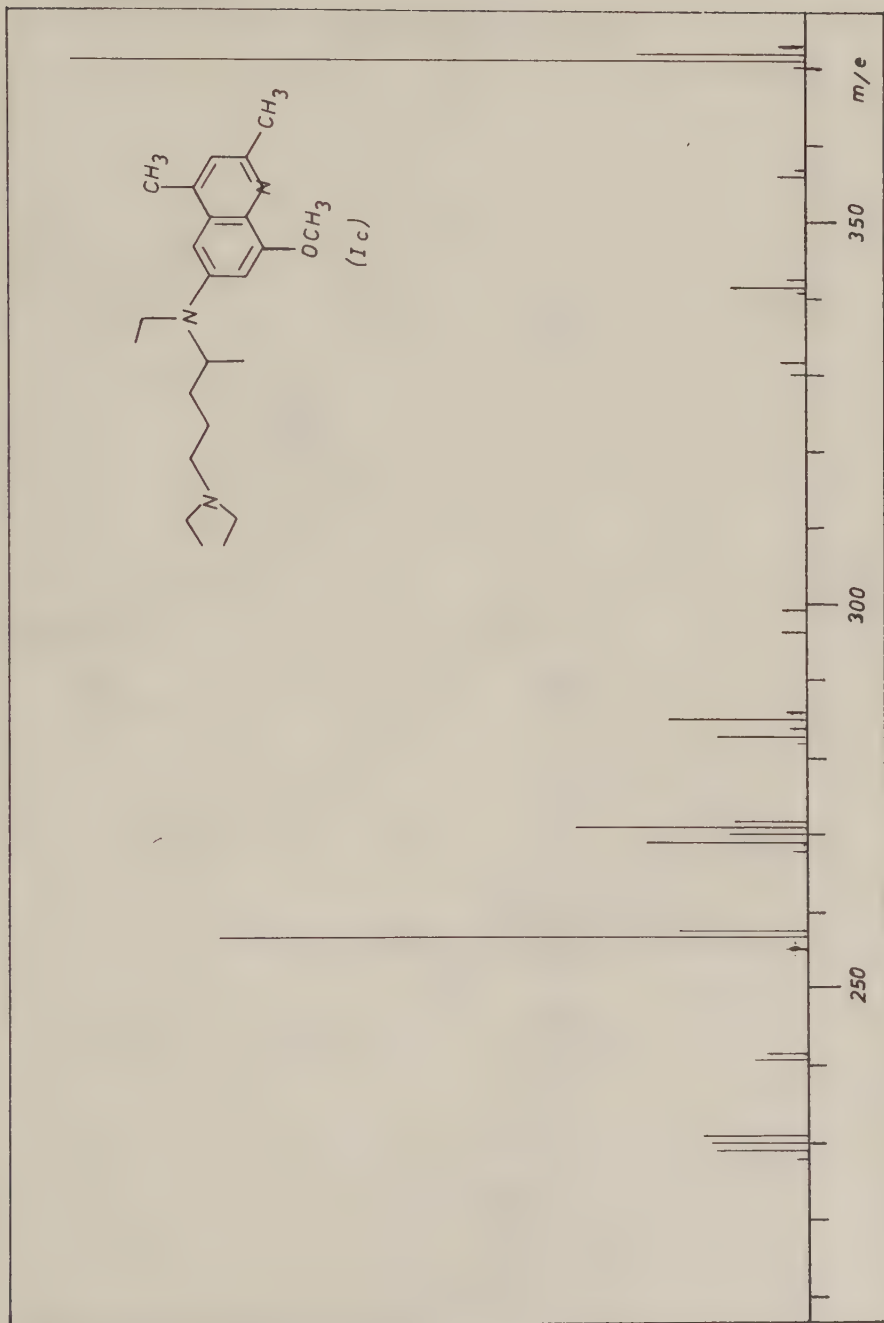


3.6335) und ein weiteres $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) 255 nm (4.3802), während bei IIb ein Maximum $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) 282 nm (3.4914) und eine Schulter $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) 256 nm und 238 nm (3.8692 und 4.2672) auftritt.

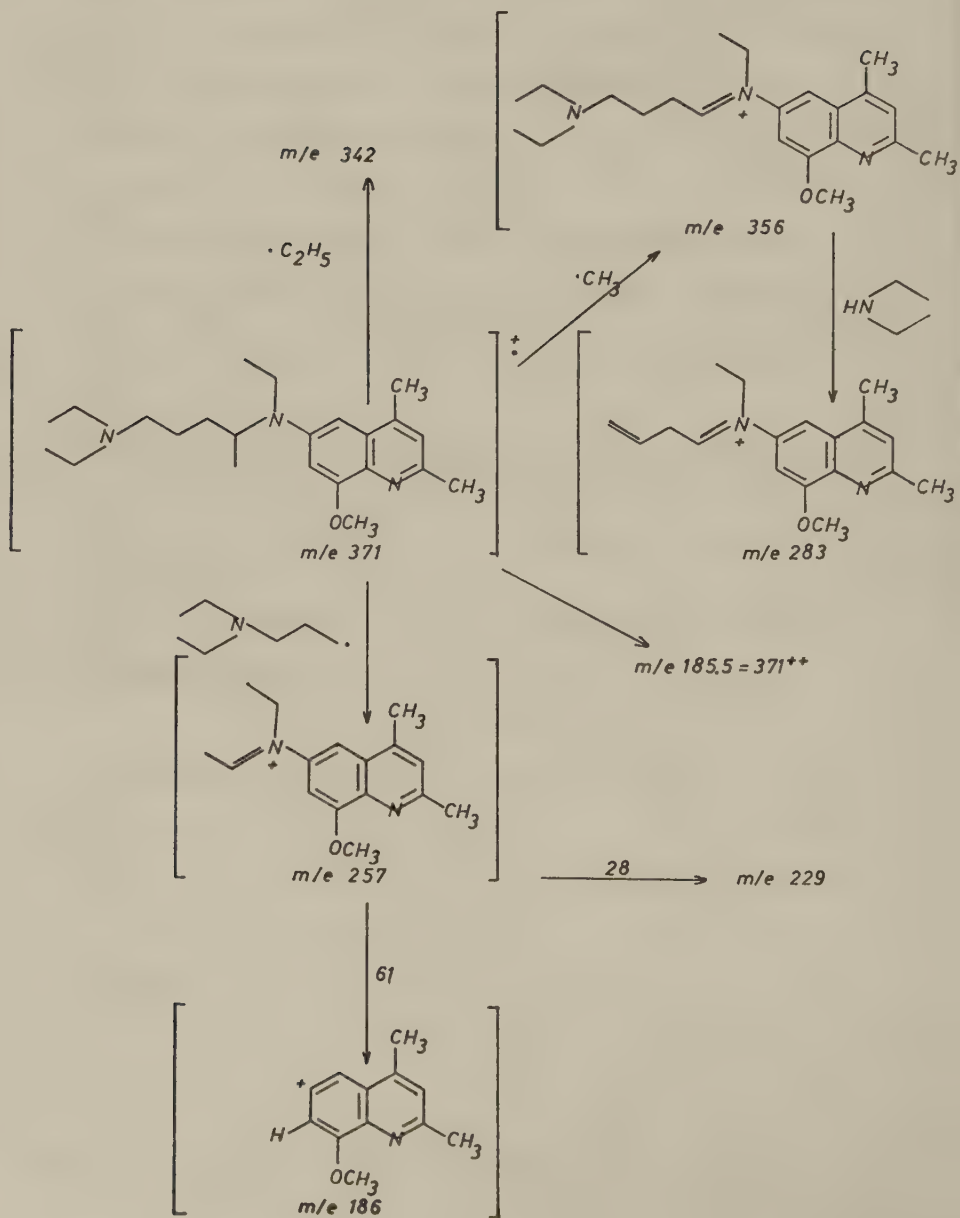
Die äthylierte Verbindung IIc weist ein Maximum $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) 352 nm (3.2405), ein zweigipfeliges Maximum $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) 312 nm und 300 nm (3.5051 und 3.5740) sowie $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) 262 nm (4.1703) auf.

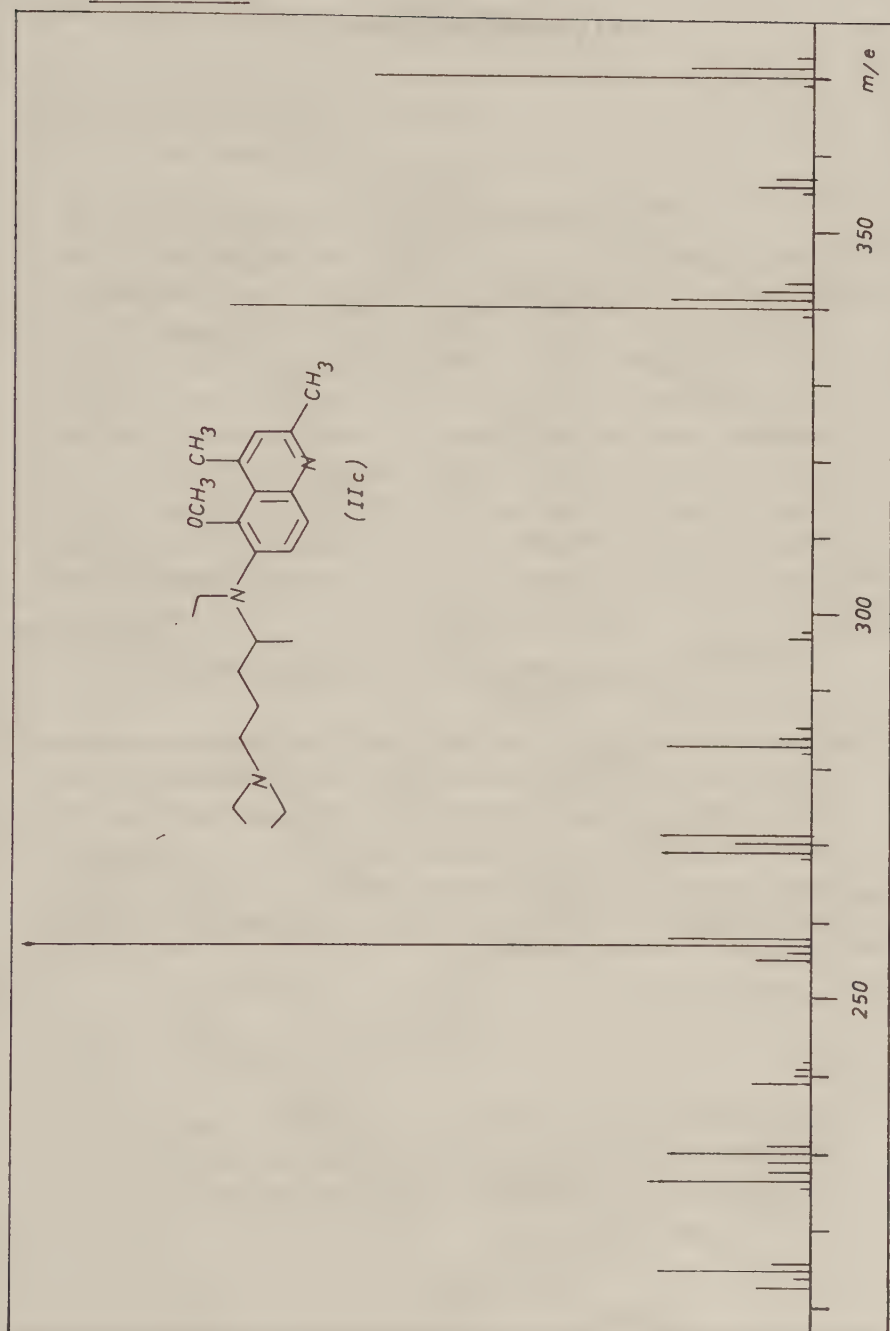
Das Massenspektrum von Ic (Abb.12 und Fraktionierungsschema 1) zeigt das Molekülion m/e 371 und das doppelt geladene Molekülion m/e 185.5 . Weitere stärkere Peaks im oberen Bereich des Spektrums zeigen die Bruchstücke m/e 356 , m/e 342 , m/e 283 , m/e 257 , m/e 229 und m/e 186 .

Im Massenspektrum von IIc (Abb. 13 u. Fraktionierungsschema 2) ist das Molekülion m/e 371 zu sehen. Weitere stärkere Peaks treten bei m/e 356 , m/e 341 , m/e 340 , m/e 283 , m/e 257 , m/e 255 , m/e 227 , m/e 215 und m/e 199 auf . Ein kleiner Peak bei 170.5 zeigt das doppelt geladene Bruchstückion m/e 341 . In keinem der beiden Spektren tritt das Molekülion m/e 343 der nicht äthylierten Verbindungen Ia bzw. IIa auf.

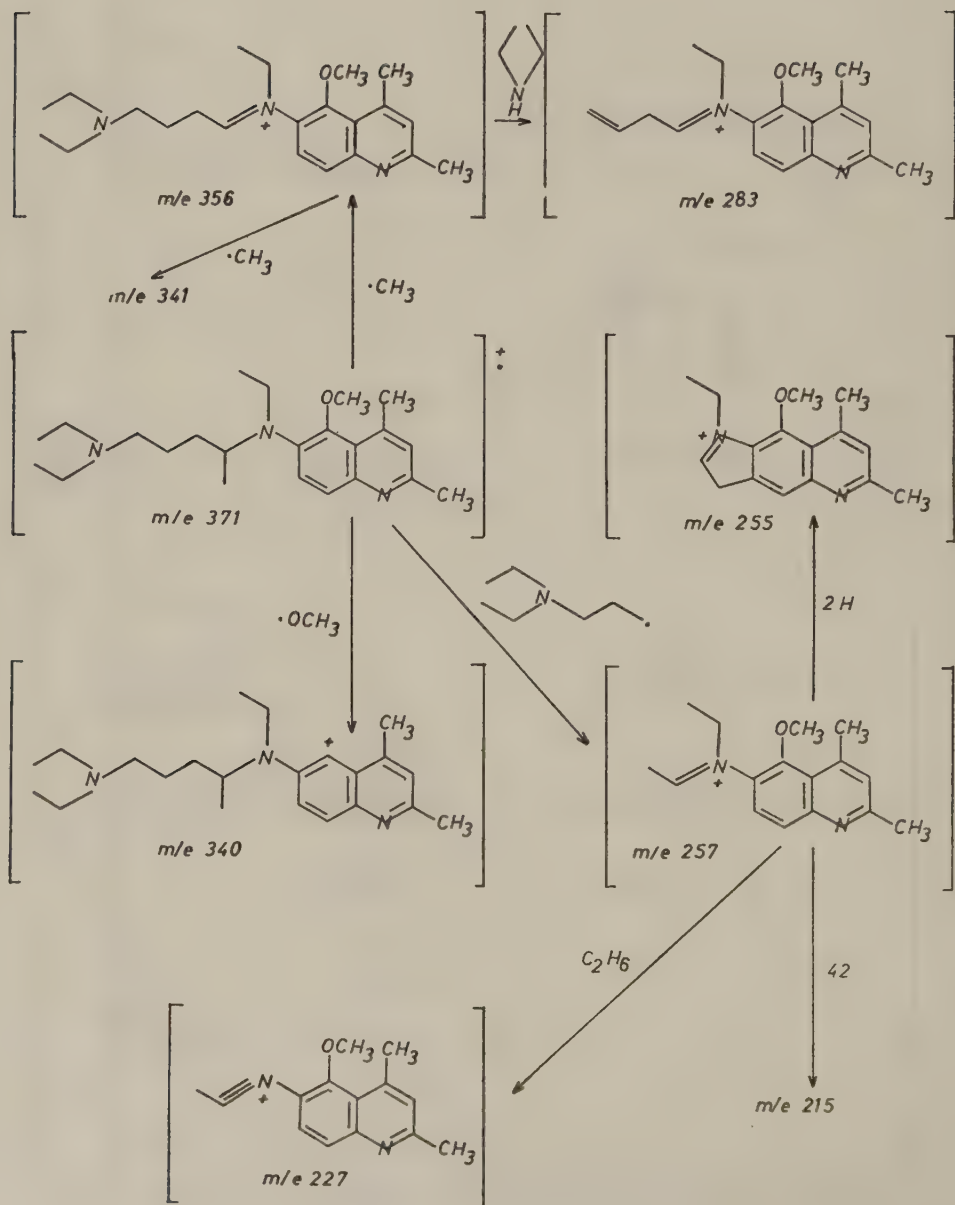


FRAKTIONIERUNGSSCHEMA 1





FRAKTIONIERUNGSSCHEMA 2



4. Darstellung basischer Seitenketten

(Formelschema 3)

a) 4-Äthylamino-1-diäthylaminopentan (7) ⁷⁸⁾

Bei der Darstellung dieses sekundärenamins bediente ich mich der Arbeit von K.N. Campbell ⁷⁹⁾, indem ich zu der auf 0°C abgekühlten Lösung von 4-Amino-1-diäthylaminopentan (8) in absol. Methanol einen geringen Überschuß Acetaldehyd, aus Paraldehyd frisch bereitet, zutropfen ließ. Eine zu hohe Temperatur und eine zu schnelle Zugabe des Aldehyds führte zu höhermolekularen und harzartigen Produkten, welche die Ausbeute nicht unwesentlich verringerten. Die nach langsamen, vorsichtigem Erwärmen gebildete Schiffsche Base wurde sofort bei 5 at Druck mit Platin als Katalysator hydriert.

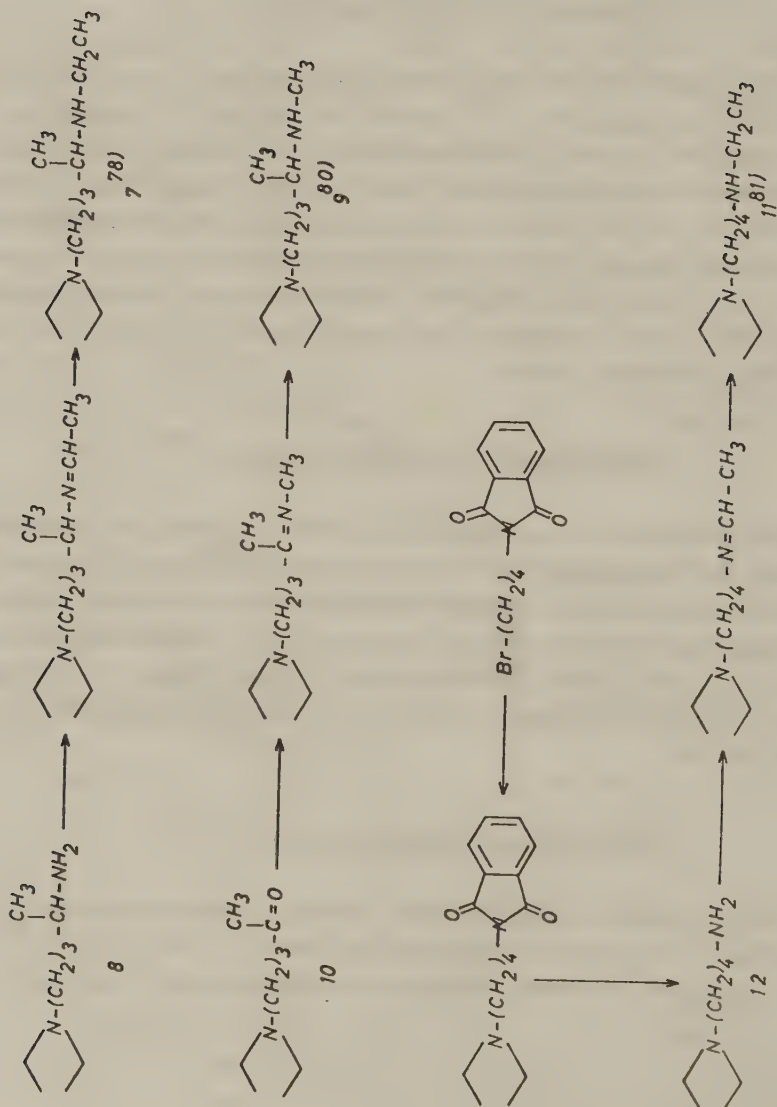
b) 1-Diäthylamino-4-methylaminopentan (9) ⁸⁰⁾

Die Monomethylierung primärer Amine mit Formaldehyd und Wasserstoff oder mit Alkylhalogeniden verläuft nicht einheitlich. Außer den gewünschten sekundären Aminen entstehen erhebliche Mengen an tertiärer Aminoverbindung. Aus diesem Grunde kondensierte ich 5-Diäthylaminopentan-2-on (10) mit 33-proz. Methylaminlösung in absol. Alkohol bei erhöhter Temperatur und hydrierte das Ketimin mit Platin als Katalysator bei 5 at Druck.

c) 1-Äthylamino-4-diäthylaminobutan (11) ⁸¹⁾

Zur Darstellung des asymmetrischen Diamins 1-Amino-4-diäthylaminobutan ⁸²⁾ bot sich die Phthalimidreaktion nach S. Gabriel ^{83,84)} an. Das durch 24-stündiges Kochen von frisch vorbereitetem Phthalimid-

FORMELSCHEMA 3



Kalium und 1,4-Dibrombutan in Aceton hergestellte N-(4-Brombutyl)phthalimid^{21, 85)} wurde in benzolischer Lösung mit einem Überschuß an Diäthylamin aminierte, wobei man in guter Ausbeute N-(4-Diäthylamino-butyl)phthalimid⁸²⁾ erhielt. Die Verseifung zum freien Amin erfolgte elegant und rasch mit Hydrazinhydrat nach H.R. Ing und R.H.F. Manske⁸⁶⁾. Das nach der Hydrazinolyse in ausgezeichneter Ausbeute erhaltene 1-Amino-4-diäthylaminobutan (12) setzte ich mit der unter 4a) für die Darstellung von 7 beschriebenen reduktiven Alkylierung zum 1-Äthylamino-4-diäthylaminobutan um.

5. Gaschromatographische Überprüfung der sekundären Amine

Da bei der Umsetzung mit 7-Chlor-4-phenoxychinolin-hydrochlorid⁸⁷⁾ neben den sekundären Aminen vorhandene primäre Amine ebenfalls reagieren würden und die dabei entstehenden Chinoline mit sekundärer Aminogruppe in 4-Stellung von den gewünschten Verbindungen mit tertiärer Aminogruppe u. U. schwer zu trennen wären, wurde neben der Äquivalentmassebestimmung die Reinheit der eingesetzten Amine im GC und im MS überprüft. Die primären und sekundären Amine ließen sich im GC gut erkennen (Tab. 4).

Das Massenspektrum von 7 zeigt das Molekülion m/e 186 (R.I. 100). Daneben sind stärkere Peaks von Bruchstücken bei m/e 171 (R.I. 17), m/e 157 (R.I. 49), m/e 143 (R.I. 18), m/e 112 (R.I. 65) und m/e 98 (R.I. 30) sichtbar. Das als Ausgangsprodukt dienende primäre Amin 8, das einen Molekülpeak m/e 158 geben müßte, kann nicht nachgewiesen werden.

Das Massenspektrum von 9 zeigt bei m/e 172 (R.I. 17) das Molekülion, weitere Bruchstücke - Peaks treten bei m/e 157 (R.I. 37), m/e 143 (R.I. 7), m/e 112 (R.I. 18) und m/e 98 (R.I. 64) auf.

Tab. 4 : Retentionszeiten der sekundären Amine (7), (9) und (11) und ihrer Ausgangsverbindungen (8), (10) und (12) im Gaschromatographen Modell 700 .

Verbindung	Temperatur (°C) von			Trärgas ml/min	Retentionszeit t_s (sec)
	Inj.-port	Oven	Detector		
7	186	131	228	60	60
8	186	131	228	60	90
9	181	132	225	65	55
10	181	132	225	65	74
11	181	121	227	78	39
12	181	121	227	78	56

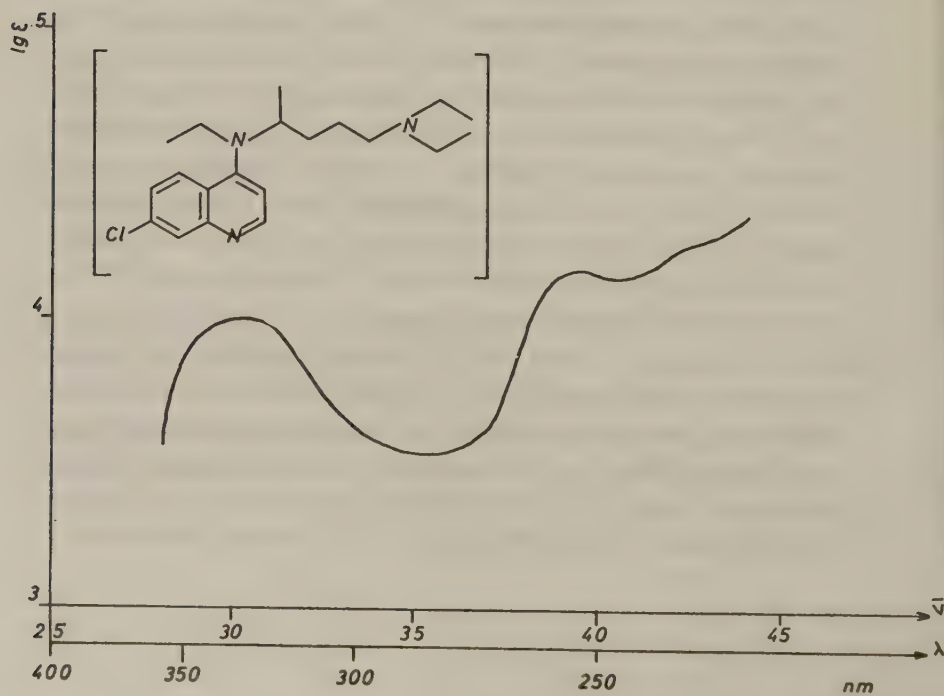
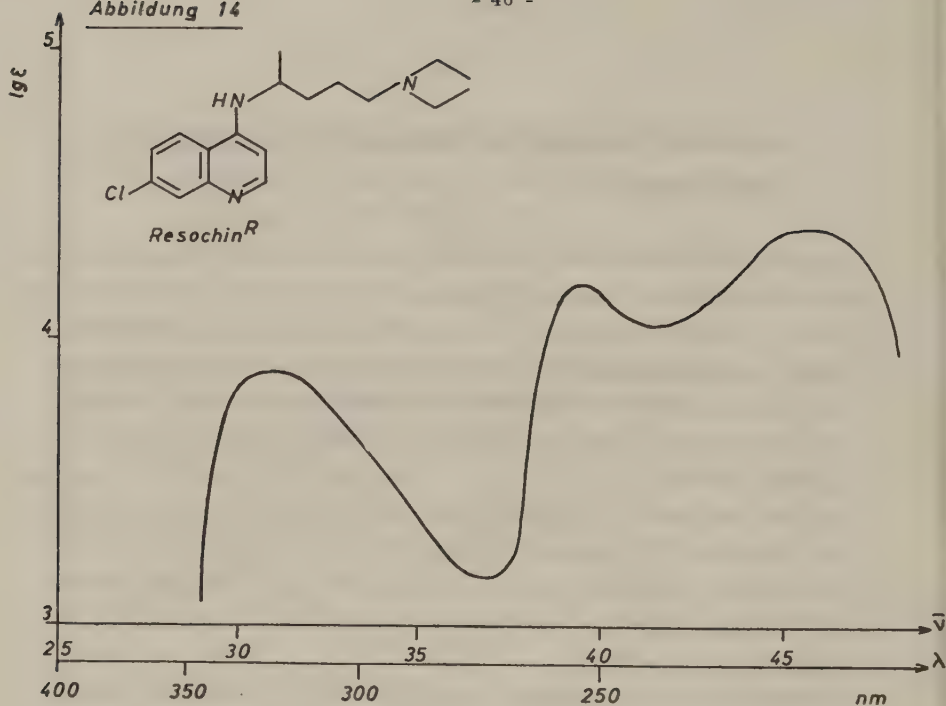
Im Massenspektrum von 11 ist das Molekülion m/e 172 (R.I. 67) neben den Peaks der Bruchstücke m/e 157 (R.I. 5), m/e 143 (R.I. 56), m/e 129 (R.I. 25), m/e 112 (R.I. 51) und m/e 98 (R.I. 77) zu erkennen. Ein Molekülionenpeak m/e 144, verursacht durch das als Ausgangsverbindung verwendete primäre Amin 10 ist nicht vorhanden.

6. 4-Aminochinoline mit ringständiger, tertiärer Aminogruppe

(Formelschema 4)

Im Hinblick auf die Struktur von Chinin wurde schon früh versucht, Chinolinverbindungen mit basischen Seitenketten in 4-Stellung herzustellen, wie etwa von A. Kaufmann⁸⁸⁾ oder von P. Rabe und Mitarbeitern⁸⁹⁾. Hierbei handelte es sich aber um keine 4-Aminochinoline, da die basische Seitenkette nicht über ein Stickstoffatom mit dem Chinolinring verbunden war. Als besonders zum Austausch geeignet boten sich die 4-Halogenchinoline an. H. Andersag und Mitarbeiter^{6, 7, 8)} stellten nach der gelungenen einfachen Synthese von 4-Halogenchinolinverbindungen aus 4-Hydroxy-2-chinolin-carbonsäuren über die 4-Hydroxychinoline als erste basisch alkylierte 4-Aminochinoline durch mehrstündiges Erhitzen von 4-Halogenchinolinen mit aliphatischen Diaminen, deren eine Aminogruppe primär war, her.

In Analogie zu diesen Arbeiten behandelte ich 4.7-Dichlorchinolin mit 4-Äthylamino-1-diäthylaminopentan⁷⁸⁾, um zu dem gewünschten 4-[N-Äthyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl)amino]-7-chlorchinolin zu kommen. Infolge der unterschiedlichen Reaktionsfähigkeit der Halogene in 4- und 7-Stellung bilden sich nur 4-Aminochinoline⁷⁾, ein Austausch von Chlor oder Brom in der 7-Stellung ist unter den Reaktionsbedingungen nicht beobachtet worden. Da die Ausgangsverbindungen trotz 36-stündigem Erhitzen auf 150°C noch in hoher Konzentration vorhanden waren, setzte ich zur Erleichterung der Reaktion Phenol⁶⁾ und Natriumjodid⁹⁰⁾ hinzu. Infolge unbefriedigender Ergebnisse griff ich auf die Arbeit von A. R. Surrey und R. A. Cutler⁸⁷⁾ zurück, die das aus 4.7-Dichlorchinolin und Phenol hergestellte 7-Chlor-4-phenoxychinolin-hydrochlorid verwendeten, wobei sich die Aufarbeitung des Ansatzes vereinfachte und die Ausbeute erhöhte. Trotz mehrfach geänderter Reaktionszeit und -temp. gelang es mir nicht, als isolierte Substanz das gewünschte 4-[N-Äthyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl)amino]-7-chlorchinolin darzustellen.



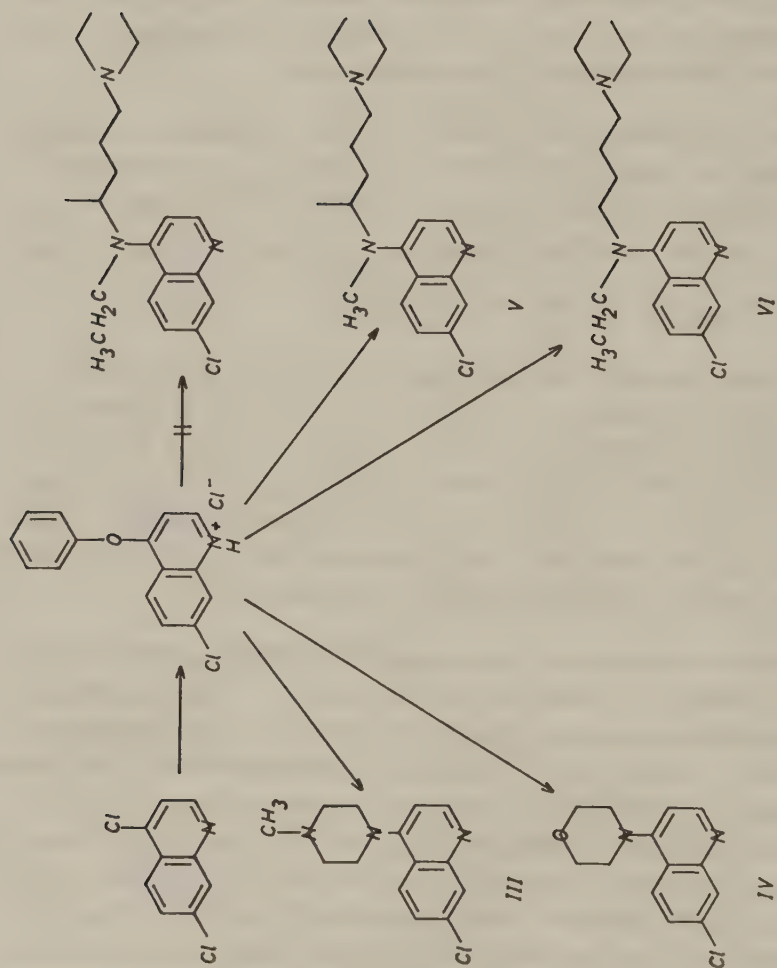
Ein Vergleich des IR - Spektrums der isolierten Substanz mit dem des Resochin zeigt, daß die N-H- Valenzschwingungsbande bei 3400 cm^{-1} nicht mehr vorhanden ist. Die Banden 3000 cm^{-1} und 1570 cm^{-1} bei Resochin sind nach 2960 cm^{-1} und 1580 cm^{-1} verschoben. Der Chinolining scheint nach dem IR vorhanden zu sein.

Das UV-Spektrum dieser Substanz (Abb. 14), gemessen in Cyclohexan, ähnelt dem Spektrum von Resochin^(R) (Abb. 14). Die bei Resochin^(R) auftretenden Maxima λ_{max} (lg ϵ) 324 nm (3,8751) und λ_{max} (lg ϵ) 253 nm (4,1761) liegen bei λ_{max} (lg ϵ) 330 nm (3,9912) und λ_{max} (lg ϵ) 252 nm (4,1614).

Im Massenspektrum läßt sich bei hoher Energie und Temperatur ein schwacher Molekülpeak m/e 347 erkennen. Kleinere Bruchstücke wie etwa bei m/e 332 (R.I. 1), m/e 319 (R.I. 4), m/e 290 (R.I. 2) sowie hohe Peaks bei m/e 206 (R.I. 75), m/e 191 (R.I. 56) und m/e 156 (R.I. 45) deuten darauf hin, daß sich die gewünschte Verbindung gebildet haben könnte, infolge Instabilität aber unter Bildung von Nebenprodukten zu niedermolekularen Bruchstücken zerfällt.

Chinoline mit tertiärer 4-Aminogruppe sind in der Literatur relativ selten aufgeführt. So beschreibt H. J e n s c h⁹¹⁾ die Darstellung von 4-Diäthylaminochinolin aus 4-Aminochinolin und Natriumalkoholat-lösung. Y. S u z u k i⁹²⁾ setzte die 4-Chinolinsulfonsäure mit Dimethylamin zu 4-Dimethylaminochinolin um. Aminochinoline mit längerem Alkyl- oder Arylrest findet man z.B. bei J. R e n a u l t⁹³⁾ mit einem N-Methyl-N-(2-phenyläthyl)-4-aminochinolin und W i s e l o g l e¹⁷⁾ führte 4-Diamylamino-7-chlorchinolin (SN 11.758) 1-(7-Chlor-4-chinolinyl)-2-piperidin-methanol (SN 12.497) und 7-Chlor-4-(2-methyl-1-pyrrolidyl) chinolin (SN 14.959) an. Tertiäre 4-Aminochinoline mit einer basischen Seitenkette am 4-Aminostickstoff sind meines Wissens

FORMELSCHEMA 4



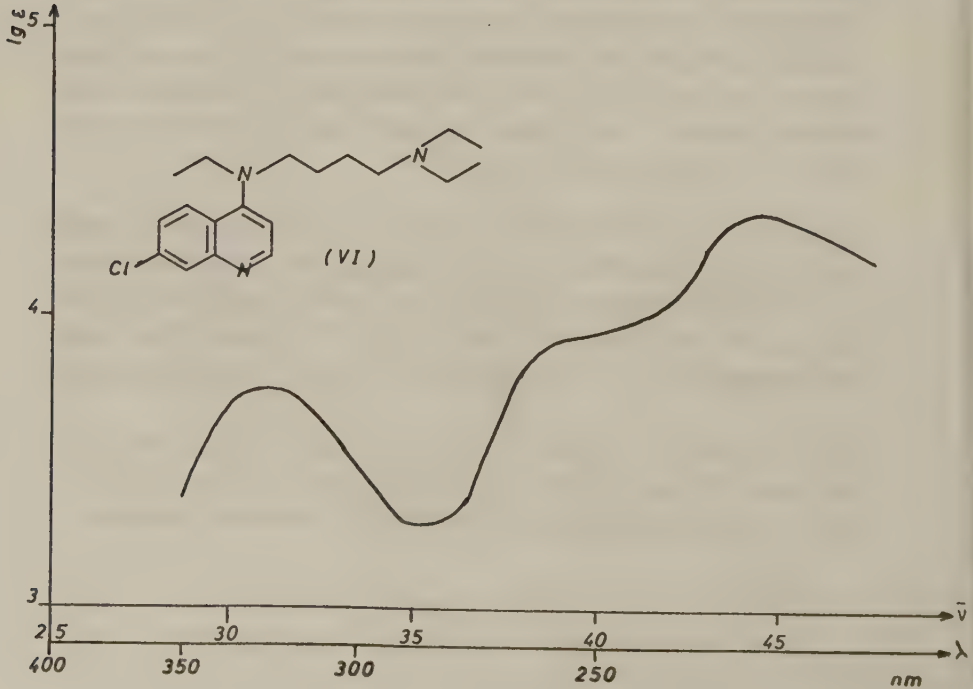
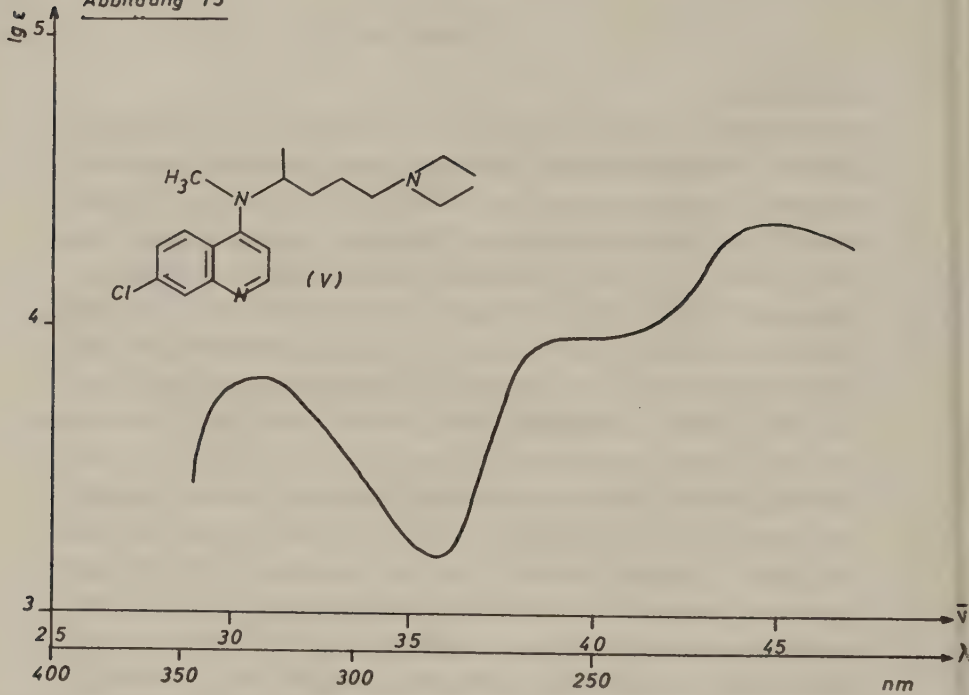
nicht bekannt.

Um festzustellen, ob der Austausch von in 4-Stellung des Chinolinringes stehenden Substituenten durch sekundäre Amine generell erschwert ist, setzte ich 7-Chlor-4-phenoxychinolin-hydrochlorid sowohl mit N-Methylpiperidin als auch mit Morpholin als Vertreter ringgeschlossener sekundärer Amine um, wobei ich in glatt verlaufender Reaktion in sehr guten Ausbeuten 7-Chlor-4-(4-methylpiperazinyl-(1))chinolin (III) und 7-Chlor-4-morpholinochinolin (IV) erhielt. Eine sterische Hinderung, wie sie anscheinend bei der Reaktion von 7-Chlor-4-phenoxychinolin-hydrochlorid mit 4-Äthylamino-1-diäthylaminopentan auftritt, kommt bei der Umsetzung mit diesen cyclischen sekundären Aminen offensichtlich nicht vor. Diese sterische Reaktionsbehinderung müßte zumindestens verringert werden, wenn anstelle der Äthylgruppe die räumlich kleinere Methylgruppe eingeführt würde. Tatsächlich konnte ich bei der Umsetzung von 1-Diäthylamino-4-methylaminopentan ⁸⁰⁾ mit 7-Chlor-4-phenoxychinolin-hydrochlorid in allerdings schlechter Ausbeute von etwa 3 % d. Th. 7-Chlor-4- [N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl)-N-methylamino] chinolin (V) erhalten. Die Vermutung, daß auch eine N-Äthylierung möglich wäre, sofern die 1-Methylverzweigung der basischen Seitenkette nicht vorhanden ist, bestätigte sich, da mit 1-Äthylamino-4-diäthylaminobutan ⁸¹⁾ in höherer Ausbeute von 16 % d. Th. 4- [N-Äthyl-N-(4-diäthylaminobutyl) amino] -7-chlorchinolin (VI) isoliert werden konnte.

Zur Sicherung der Struktur wurden die IR-, UV-, MS- und NMR- Spektren von (V) und (VI) aufgenommen. Der Vergleich der IR-Spektren dieser beiden Verbindungen mit dem des Resochin^(R) zeigt weitgehende Übereinstimmung; die bei Resochin^(R) bei 3400 cm^{-1} sichtbare N-H- Valenzschwingungsbande ist in den Spektren von (V) und (VI) verschwunden.

Die UV-Spektren von V und VI (Abb. 15), gemessen in Cyclohexan, sind nahezu identisch und ähneln dem UV-Spektrum vom Resochin^(R). Das im langwelligeren Bereich bei Resochin^(R) auftretende Maximum

Abbildung 15

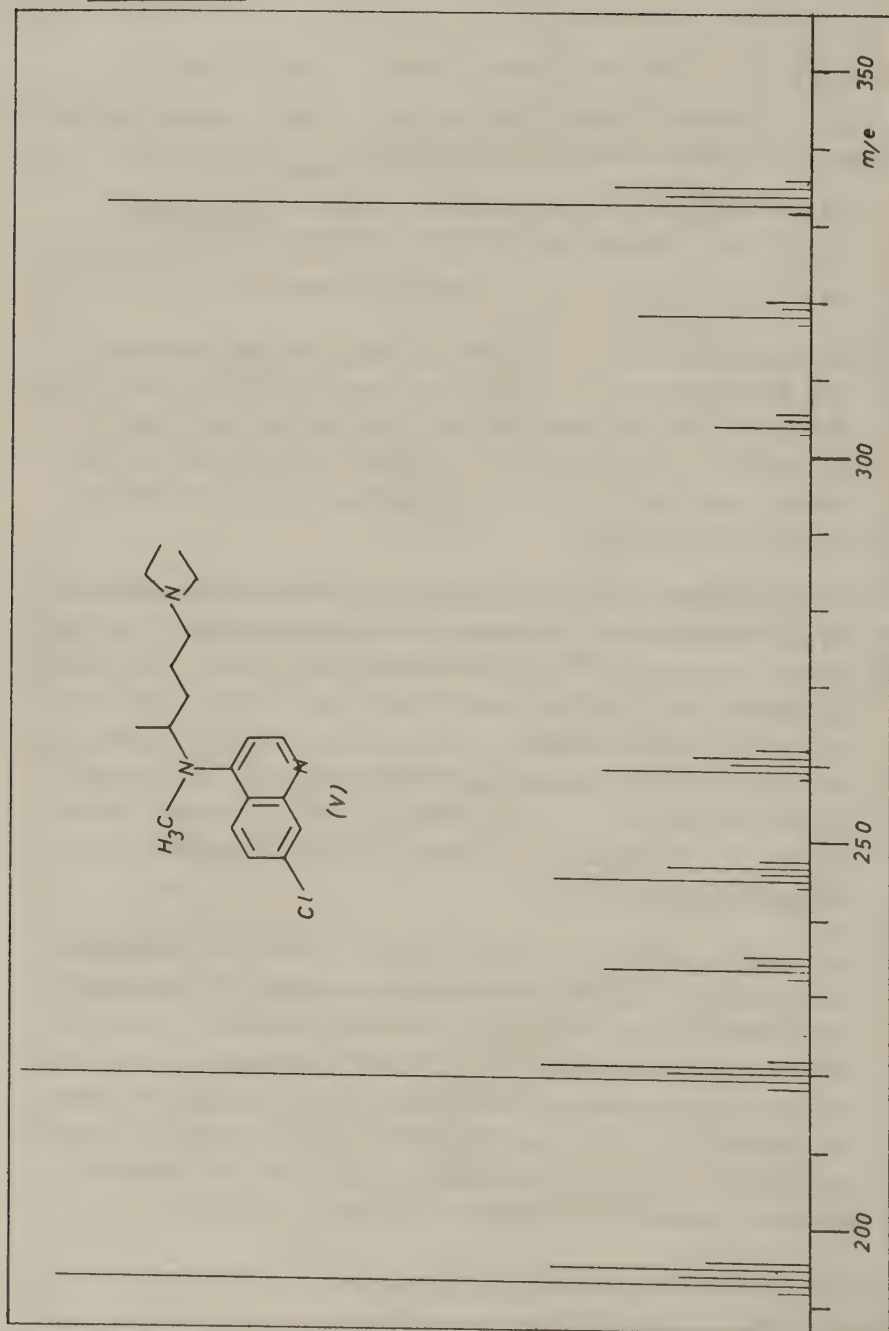


$\lambda_{\max}$ (lg ϵ) 324 nm (3.8751) liegt bei V bzw. VI bei $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) 324 nm (3.8129) bzw. 323 nm (3.7482). Das bei Resochin^(R) deutlich auftretende zweigipfelige Maximum $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) 253 nm und 220 nm (4.1761 und 4.3802) geht bei V bzw. VI in eine Schulter $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) 258 nm und 223 nm (3.9590 und 4.3617) bzw. $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) 254 nm und 225 nm (3.9294 und 4.3802) über.

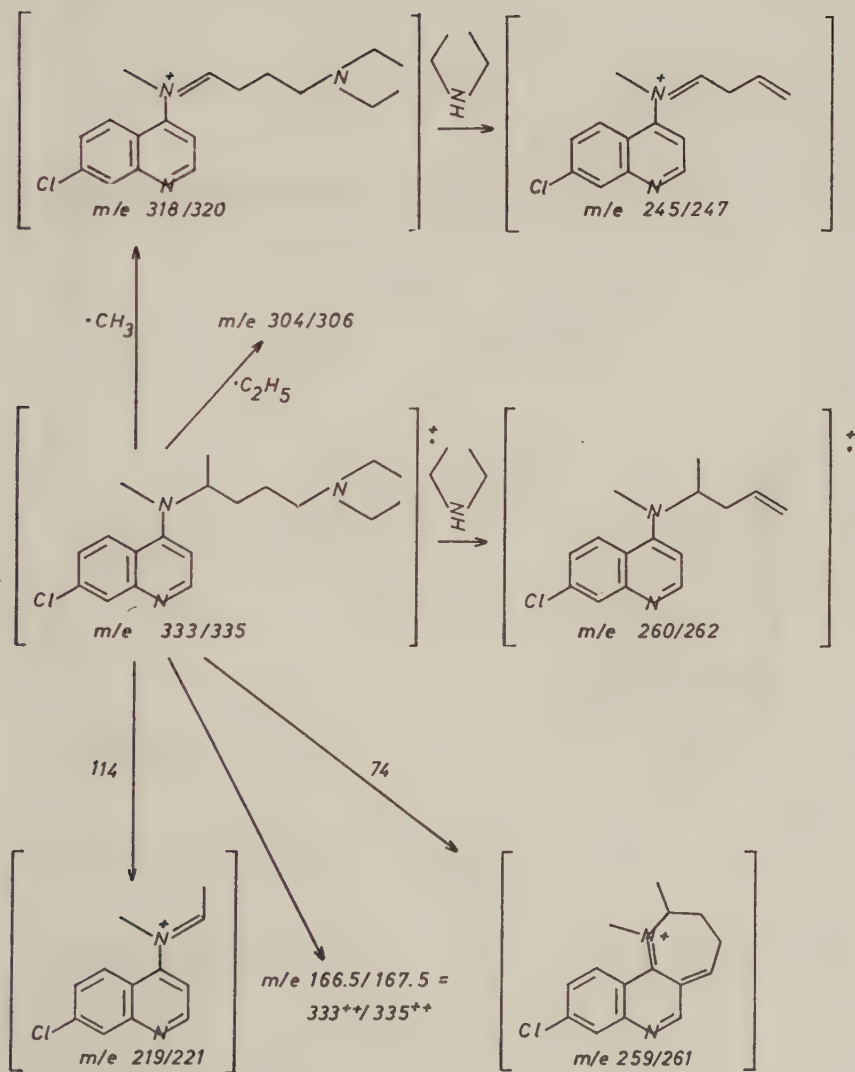
Das Massenspektrum von V (Abb. 16 und Fraktionierungsschema 3) zeigt das Molekülion m/e 333/335 und weitere stärkere Peaks von Bruchstücken m/e 318/320, m/e 304/306, m/e 260/262, m/e 259/262, m/e 245/247, m/e 233/235, m/e 219/221 und m/e 193/195. Die kleinen Peaks m/e 166.5 / 167.5 kennzeichnen das doppelt geladene Molekülion m/e 333/335.

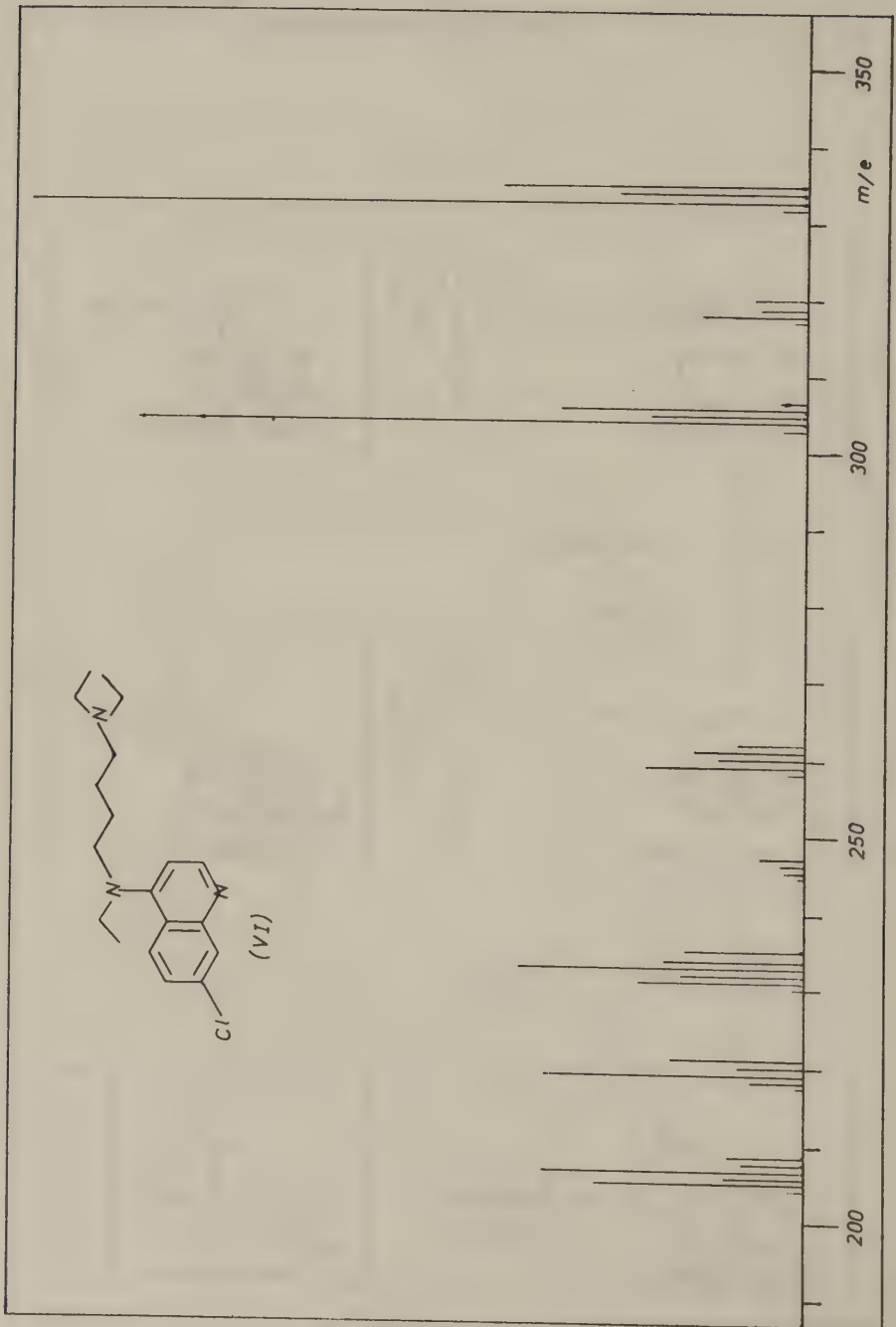
Im Massenspektrum von VI (Abb. 17 und Fraktionierungsschema 4), das dem Spektrum von V ähnelt, findet man das Molekülion m/e 333/335. Weitere Hauptpeaks sind bei den Bruchstücken m/e 318/320, m/e 304/306, m/e 260/262, m/e 259/261, m/e 233/235, m/e 219/221, m/e 207/209 und m/e 205/207 zu erkennen. Eine Verbindung, die keine N-Methylgruppe am 4-Aminostickstoff trägt und einen Molekülpeak m/e 319/321 hätte, läßt sich im MS von V nicht nachweisen. Desgleichen findet man im MS von VI keinen Peak m/e 305/307, der der in 4-Stellung nicht äthylierten Verbindung zukäme.

Die NMR - Spektren von V und VI (Abb. 18 und 19), gemessen in Deuteriochloroform, zeigen im wesentlichen die gleichen Protonensignale. Das im Spektrum von Resochin^(R) auftretende Duplett des Protons am sekundären Ringstickstoff bei δ = 5.72 fehlt in den Spektren von V und VI. Das den CH₃-Protonen der N-Methylgruppe von V zukommende Signal erscheint bei δ = 2.77. Die Protonen der Methylverzweigung erscheinen als Duplett bei δ = 1.18 und das Proton, das an dem die Methylverzweigung tragenden Kohlenstoffatom sitzt, zeigt ein Signal bei δ = 3.76.



FRAKTIONIERUNGSSCHEMA 3





FRAKTIONIERUNGSSCHEMA 4

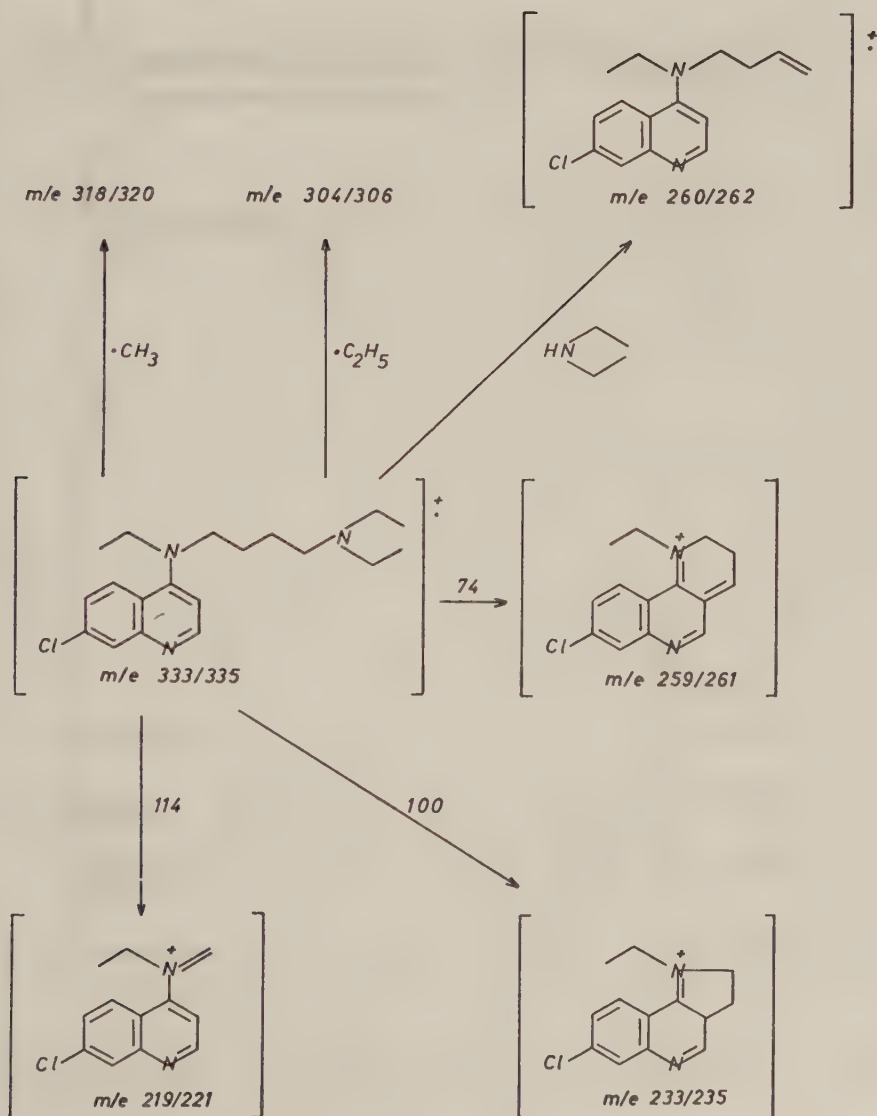
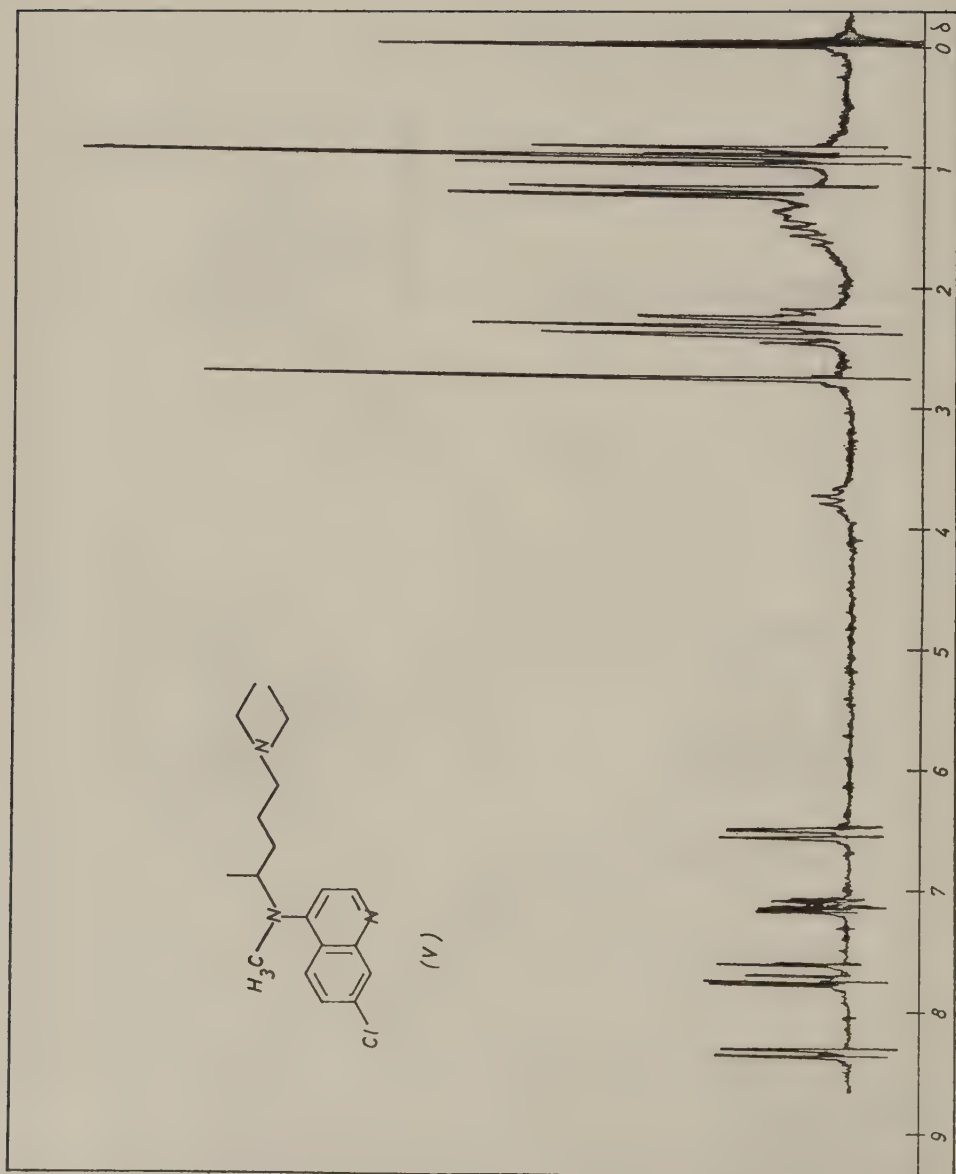
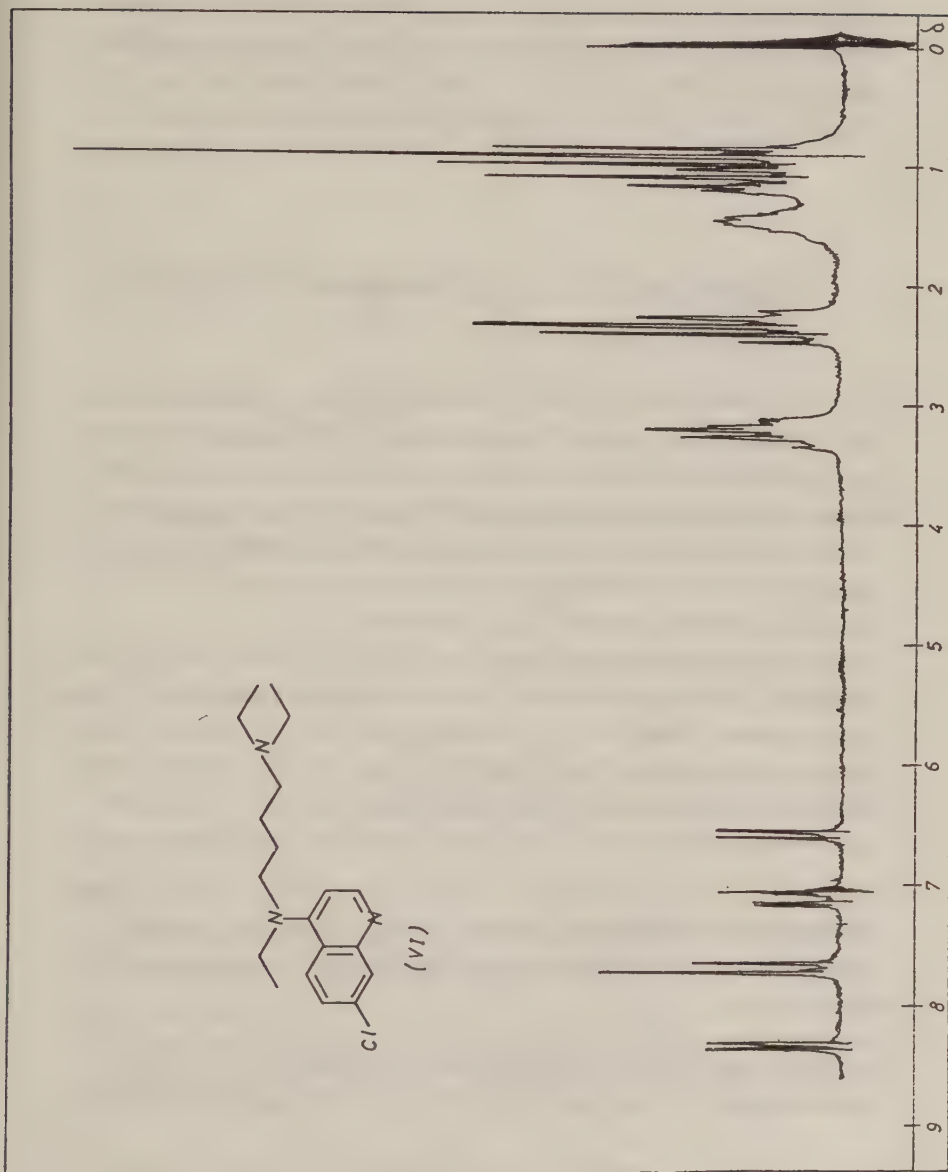


Abbildung 18





Das Spektrum von VI weist ein Quartett bei $\delta = 3.28$ auf, das den CH_2 -Protonen der N-Äthylgruppe zukommt. Die Protonen der direkt an dem tertiären 4-Aminostickstoff sitzenden CH_2 -Gruppe des Butylrestes zeigen ein Triplett bei $\delta = 3.22$. Die Protonen der CH_3 -Gruppe des N-Äthylrestes erscheinen als Triplett bei $\delta = 1.10$.

7. Acylierungsversuche bei 4-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-7-chlorchinolin (Resochin^(R))

Zur Darstellung einer tertiären Aminogruppe in der 4-Stellung von Resochin^(R) bot sich die bei den 6-Aminochinolininen mit basischer Seitenkette durchgeführte Acetylierung mit Acetanhydrid und die anschließende Reduktion des Säureamids mit Lithiumaluminiumhydrid an. Im Gegensatz zu der Acetylierung von 6-Aminochinolininen und der bekannten Acetylierbarkeit von 8-Aminochinolininen zu N-Acetylaminochinolininen^{16, 39, 94)} gelang es mir nicht, Resochin^(R) zu acylieren.

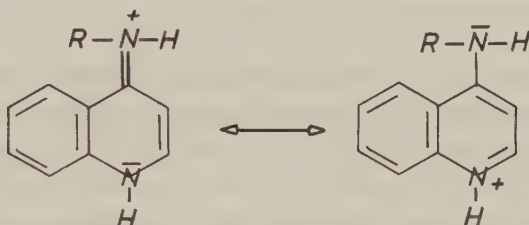
In der Literatur ist meines Wissens nur Acylierung von primären Aminogruppen in 4-Stellung beschrieben, eine Acylierung von sekundären 4-Aminogruppen basisch substituierter 4-Aminochinoline ist nicht bekannt. Auch die Verwendung anderer Acylierungsmittel, wie etwa Acetylchlorid oder wasserfreie Ameisensäure brachte kein anderes Ergebnis. Der Zusatz saurer Katalysatoren führte hingegen zu zahlreichen Zersetzungsprodukten.

Der Versuch, eine Acylierung durch Zugabe einer Base wie etwa wasserfreies Natriumkarbonat oder Pyridin in absol. Alkohol zu erzwingen, schlug ebenfalls fehl; aus dem Ansatz ließ sich nur Ausgangsprodukt isolieren.

Vergleicht man die pK_s -Werte der basisch alkylierten 4-, 6- und 8-Aminochinoline¹⁹⁾, so findet man neben der stark basischen Aminogruppe

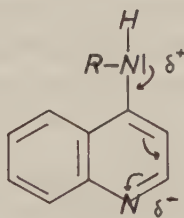
in der Seitenkette für den Ringstickstoff bei 4-Aminochinolin einen pK_s von 8.46, bei 6-Aminochinolin einen pK_s von 5.62 und bei 8-Aminochinolin einen Wert von 3.93. Chinolin selbst besitzt einen pK_s von 4.94. Der Chinolinstickstoff bei 4-Aminochinolin übertrifft also in seiner Basizität die aller anderen Aminochinoline. Der Grund dürfte in der vinylogen Amidinium-Struktur (Abb. 20)

Abb. 20



der protonierten Form liegen ¹⁹⁾. Durch diese große Basizität des Ringstickstoffes kommt es auch bei der nicht protonierten Form (Abb. 21)

Abb. 21



zu einem starken Elektronenzug, der die ringständige 4-Aminogruppe positiviert. Ein elektrophiler Angriff auf dieses Stickstoffatom, wie er bei einer Acylierung vorliegt, wird hierdurch erschwert oder unterbunden. Ähnliche Schwierigkeiten dürften auch bei der Acylierung von 2-Aminochinolin auftreten, da hier die Basizitätsverhältnisse ähnlich sind. Wei-

ter kommt noch hinzu, daß es sich um die Acylierung sekundärer Amine mit räumlich ausgedehnten Substituenten handelt, bei denen eine Acylierung im Vergleich zu primären Aminen sowieso erschwert ist.

8. 3-Phenyl-1,2-benzisoxazol-Derivate

(Formelschema 5)

Für 3-Phenyl-1,2-benzisoxazole sind in der Literatur einige Synthesemöglichkeiten bekannt, die fast alle von in 2-Stellung substituierten Benzophenonen ausgehen. W.R. Cathcart und V. Meyer⁹⁵⁾ stellten fest, daß 2-Brombenzophenon im Gegensatz zu den 3- und 4-Bromderivaten beim Erhitzen in alkalischer Hydroxylaminlösung kein Oxim bildete, sondern unter Austritt von Bromwasserstoff zum 3-Phenyl-1,2-benzisoxazol ringschloß. Spätere Untersuchungen zeigten, daß 2-Jod⁹⁶⁾ und erstaunlicherweise auch 2-Fluor⁹⁷⁾ benzophenon im Gegensatz zu der langsam reagierenden Chlorverbindung⁹⁸⁾ leichter als das 2-Brombenzophenon ringschlossen. Der leichten Herstellung zufolge bediente ich mich bei der Synthese der benötigten Benzisoxazole der entsprechenden Bromverbindungen.

Als Ausgangsverbindung zur Darstellung von 5-Brom-3-(4-bromphenyl)-1,2-benzisoxazol (IX) diente 5-Bromanthranilsäure, in bekannter Weise⁹⁹⁾ aus Anthranilsäure gewonnen, deren Aminogruppe mit Hilfe der Sandmeyer-Reaktion nach der Vorschrift von C. Graebe¹⁰⁰⁾ durch Brom ersetzt wurde. Die erhaltene 2,5-Dibrombenzoesäure¹⁰¹⁾ wurde mittels Thionylchlorid in das Säurechlorid übergeführt und nach Friedel-Crafts mit Brombenzol zum 2,4',5-Tribrombenzophenon (VII) umgesetzt.

Der Ringschluß zu den benötigten 1,2-Benzisoxazolen erfolgte nach der Vorschrift von W. Borsche und W. Scriba⁹⁷⁾, nach der die Ketone zuerst mit Hydroxylammoniumchlorid oximiert und die isolierten Oxime in alkoholischer Kalilauge ringgeschlossen wurden. Das Brom im so erhaltenen 5-Brom-3-(4-bromphenyl)-1,2-benzisoxazol (IX) versuchte ich gegen die Cyano-Gruppe mit Kupfer (I)-cyanid in Chinolin^{102,103)} auszutauschen. Es gelang infolge der Vielzahl der Flecken im DC nicht, die Dicyanoverbindung aus dem Reaktionsansatz zu isolieren. Versuche, die Bromverbindung IX ohne Lösungsmittel mit Kupfer(I)-cyanid bei höheren Temperaturen umzusetzen¹⁰⁴⁾ oder Verwendung von anderen Temp. und Lösungsmitteln, wie etwa Pyridin, Piperidin oder N-Methylpiperazin führten zu keinen anderen Ergebnissen. Auch die Vorschrift von W. Braun und K. Köberle¹⁰⁵⁾, nach der Arylhalogenide bei erhöhter Temp. mit Kupfer(I)-cyanid unter Zusatz von einem Mol oder weniger an Lösungsvermittlern in Lösungsmitteln, in denen Kupfer(I)-cyanid nicht löslich ist, umgesetzt werden, konnte nicht befriedigen. Als Lösungsvermittler dienten Pyridin, Chinolin, Benzonitril und Cyclohexylamin.

In einer Ausbeute von etwa 2 - 3 % konnte XIIIa durch Verwendung von Dimethylformamid¹⁰⁶⁾ als Lösungsmittel bei etwa 150°C unter Stickstoff erhalten werden. Der Grund für die äußerst schlechten Ausbeuten könnte auf der Instabilität des Benzisoxazolringes unter den genannten Reaktionsbedingungen beruhen. Es könnte zur Aufspaltung des heterocyclischen Ringes und zur Bildung von Derivaten des 2-Hydroxybenzaldehyds oder von Derivaten des Benzophenonoxims kommen; diese Verbindungen würden möglicherweise mit Kupferionen unter Komplexbildung reagieren.

Analoge Reaktionen von Benzisoxazolen mit Schwermetallionen unter ähnlichen Reaktionsbedingungen sind in der Literatur nicht bekannt. M. Georgakis¹⁰⁷⁾ und Mitarbeiter beschrieben die Photolysis von Benzisoxazol in Schwefelsäure zu den 2,5- oder 2,3-Dihydroxybenzaldehyden oder -acetophenonen. Die Verwendung von Kupferkomplexen von o-Hydroxybenzophenonoximen und anderen Oximen bei der Polyesterdarstellung

findet man bei R.F. Ashbolt und N. Legg¹⁰⁸⁾ und D.P. Graddon¹⁰⁹⁾ bearbeitete Kupferkomplexe der Struktur CuL_2B_n , worin L u.a. o-Hydroxyaryl-aldehyde oder -ketone, B Wasser oder 4-Methylpyridin und $n = 0, 1$, oder 2 waren.

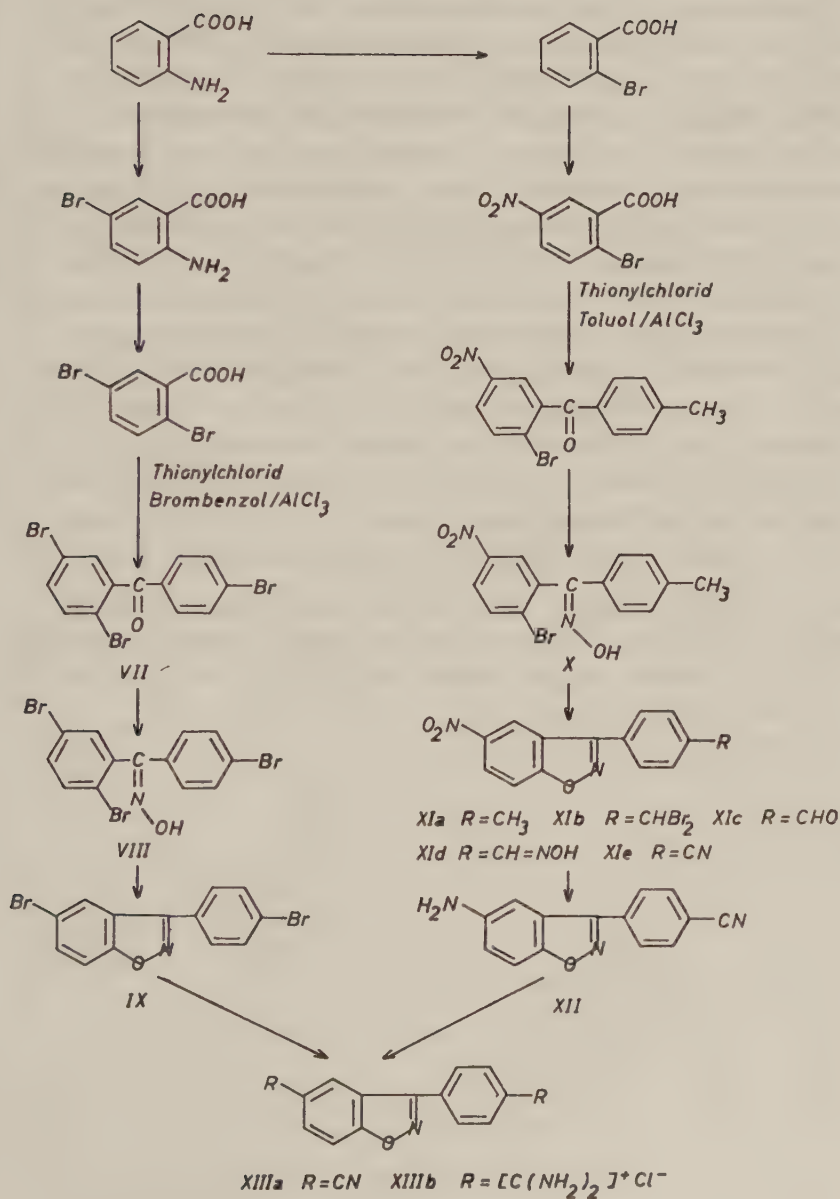
Die Tatsache, daß der größte Teil des Reaktionsproduktes in organischen Lösungsmitteln unlöslich war und in diesem braun-grünen Produkt Kupferionen nachgewiesen werden konnten, scheint die Vermutung einer eingetretenen Komplexbildung zu bestätigen.

Da sich eine Verbesserung der Ausbeuten nicht erreichen ließ, wurde 5-Cyano-3-(4-cyanophenyl)benzisoxazol (XIII a) auf einem anderen Wege dargestellt.

Als Ausgangsverbindung hierfür diente 2-Brombenzoesäure, aus Anthranilsäure nach C. Graebe¹⁰⁰⁾ hergestellt, die zur 2-Brom-5-nitrobenzoesäure nitriert wurde¹¹⁰⁾. Das mit Thionylchlorid erhaltene Säurechlorid wurde nach Friedel-Crafts mit Toluol und Aluminiumchlorid zum 2-Brom-4'-methyl-5-nitrobenzophenon¹¹¹⁾ umgesetzt. Nach der Oximierung mit Hydroxylammoniumchlorid wurde in Alkohol bei pH 8-9 ringgeschlossen. Eine zu große Alkalikonzentration bewirkte Rotfärbung des Ansatzes und eine verringerte Ausbeute. In 68 % d.Th. erhielt ich so das 3-(4-Methylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XIa).

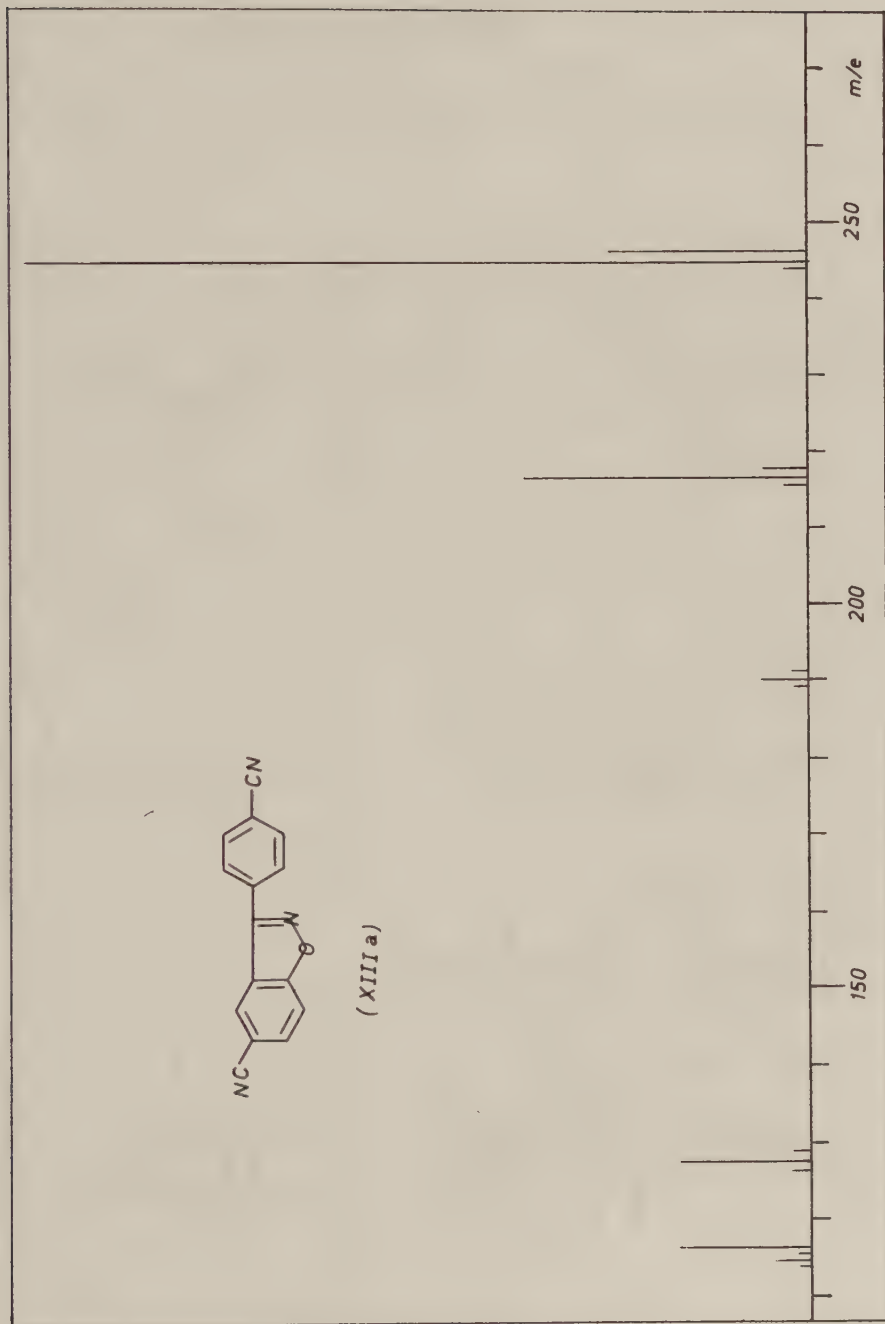
Zur Bromierung der ringständigen Methylgruppe setzte ich selbstbereitetes N-Bromsuccinimid^{112, 113)} in siedendem Tetrachlorkohlenstoff ein. Das N-Bromsuccinimid wurde mit kaltem Wasser gut ausgewaschen, da schon geringe Reste an Bromwasserstoff oder Brom die Kernbromierung katalysieren können. Das bei der Reaktion entstehende und in Tetrachlorkohlenstoff unlösliche Succinimid wurde wiedergewonnen und neu verwendet. Als Radikalstartmittel verwendete ich Dibenzoylperoxid. Je nach Überschuß an Bromierungsmittel kommt es zur Bildung von Mono- oder von Dihalogenverbindungen, die beide mit Hexamethylenetetramin unter Bildung quartärer Ammoniumsalze reagieren. M. Sommelet¹¹⁴⁾ machte die Beobachtung, daß diese quartären Salze beim Erhitzen mit Wasser oder

FORMELSCHEMA 5

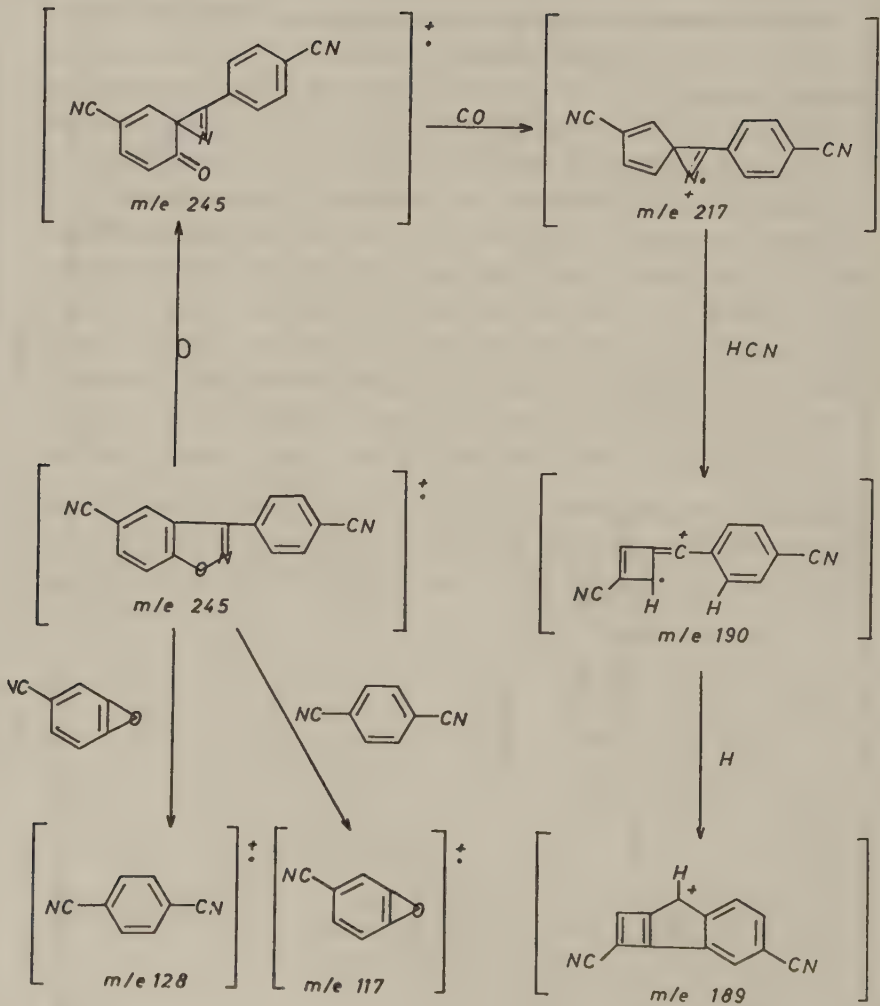


verdünnten Säuren unter Bildung von den entsprechenden aromatischen Aldehyden zerfallen ¹¹⁵⁾. In guter Ausbeute konnte so das aus der Dibromverbindung XIb mit Hexamethylenetetramin in siedendem Chloroform erhaltene, isolierte Hexamethylenetetramin-Addukt durch Erhitzen in verdünnter Essigsäure in das 3-(Formylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XIc) übergeführt werden. Das durch Kochen mit Hydroxylamin in Alkohol/Pyridin in 95 % Ausbeute erhaltene Oxim XIc wurde durch Wasserabspaltung mit Acetanhydrid in guter Ausbeute in die Cyanoverbindung XIe umgewandelt. Die Reduktion der Nitrogruppe zum 5-Amino-3-(4-cyano-phenyl)-1,2-benzisoxazol (XII) erfolgte mit Zinn(II)-chlorid-dihydrat in Salzsäure/Eisessig. Das während der Reduktion entstandene Doppelsalz aus Zinn(IV)-chlorid und dem Amin-hydrochlorid wurde durch Digerieren in verdünnter Natronlauge zerlegt. Die direkte Umwandlung der Aminogruppe in die Cyanogruppe gelang über die Sandmeyer-Reaktion ¹¹⁶⁾, indem in 10-proz. Schwefelsäure mit wäßriger Natriumnitritlösung diazotiert und das gebildete Diazoniumsalz mit Kupfer(I)-cyanid in wäßriger Natriumcyanidlösung umgesetzt wurde ¹¹⁷⁾. Die Weiterverarbeitung zum Diamidin XIIIb erfolgte in der später beschriebenen Weise.

Zur Struktursicherung von XIIIa wurde das Massenspektrum aufgenommen; es zeigt einen Molekülpeak m/e 245 (Abb. 22 und Fraktionierungsschema 5). Weitere Hauptbruchstücke treten bei m/e 217, m/e 190, m/e 189 und m/e 117 auf.



FRAKTIONIERUNGSSCHEMA 5



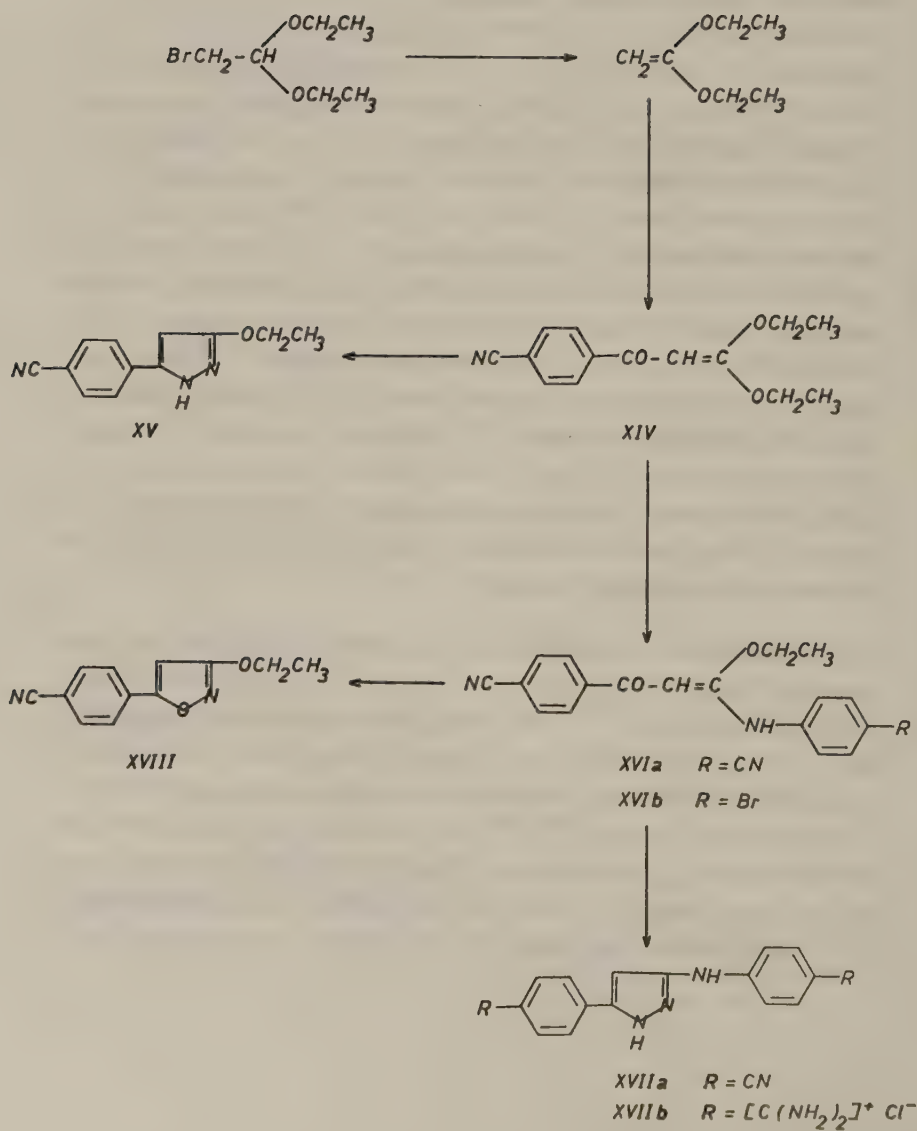
9. In 3-Stellung substituierte 5-Phenyl-pyrazole und -isoxazole

(Formelschema 6)

Die Darstellung des bis dahin unbekannten 3-Anilino-5-phenylisoxazols beschrieb D.E. W o r r a l l ¹¹⁸⁾ im Jahre 1937, indem er das aus N-Phenylacetylen und Phenylisothiocyanat dargestellte Phenylpropiolthioanilid mit Hydroxylamin umsetzte, während er das ebenfalls unbekannte 3-Anilino-5-phenylpyrazol durch Erhitzen mit Hydrazin herstellte. Zur Darstellung von Derivaten des Isoxazols und des Pyrazols bediente ich mich der neueren Arbeit von H.-D. S t a c h e l ¹¹⁹⁾. Als Ausgangsverbindung benötigte ich 1,1-Diäthoxyäthen, das in bekannter Weise ^{120, 121)} aus Bromacetaldehyddiäthylacetal durch Einwirkung von Kalium-t-butoxid hergestellt wurde. Da das 1,1-Diäthoxyäthen schon bei Raumtemp. mit Wasser unter Bildung von Essigsäureäthylester reagiert ¹²²⁾, wurde es unter Feuchtigkeitsausschluß in einem Gefäß mit gut gefettetem Schliffstopfen im Kühlschrank bei etwa 4°C aufbewahrt. Nach etwa 2-3 Wochen stehen trübte sich die farblose, klare Flüssigkeit unter Bildung eines weißen Polymerisates und mußte vor Verwendung destilliert werden. Dieses sich an den Glasoberflächen niederschlagende Polymerisat konnte mit salzsaurem Äceton entfernt werden.

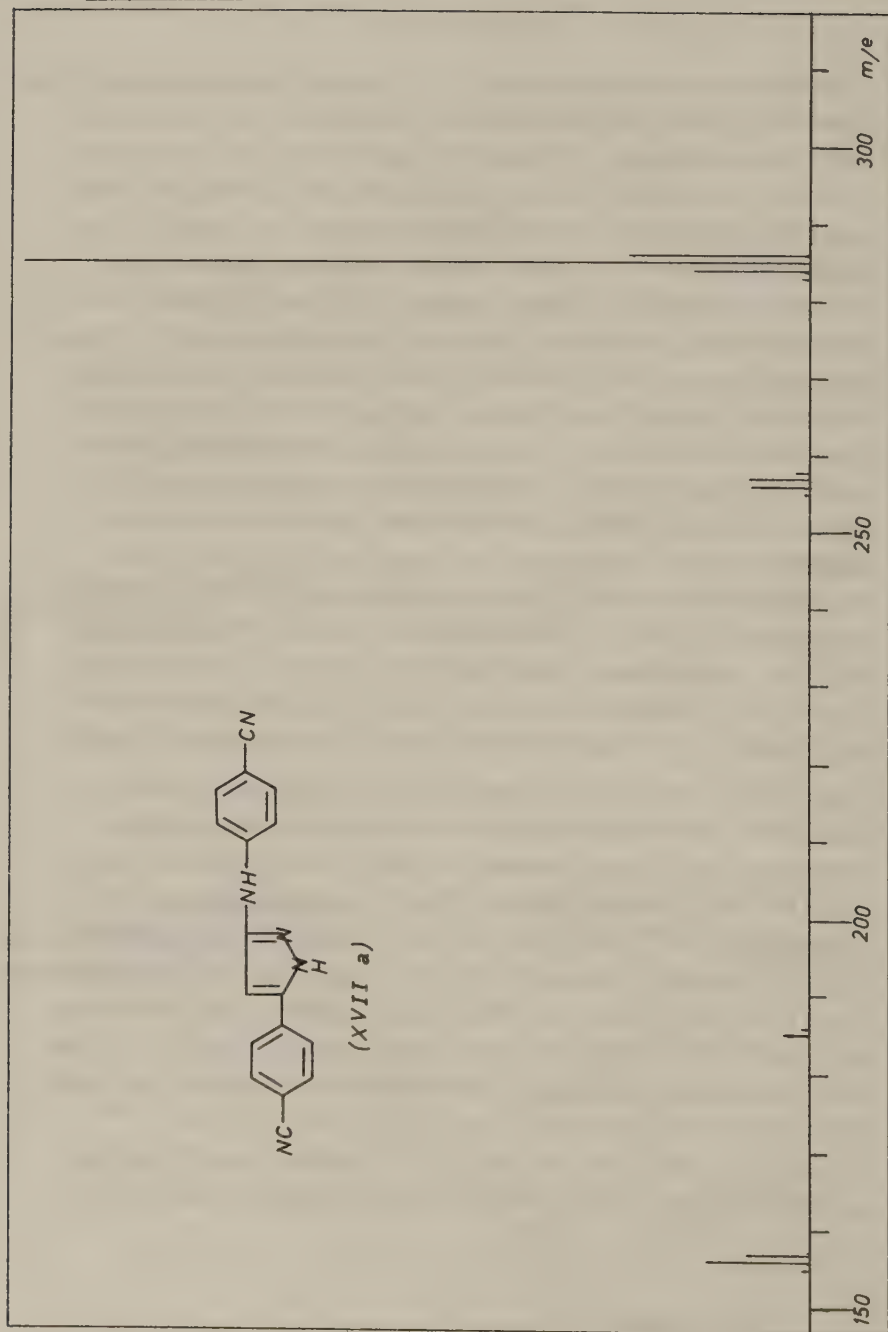
Die Umsetzung zum 3,3-Diäthoxy-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XIV) analog der Vorschrift von H.-D. S t a c h e l ¹²³⁾ durch Reaktion von 4-Cyanobenzoylchlorid ¹²⁴⁾ mit einem vierfach äquivalenten Überschuß an 1,1-Diäthoxyäthen führte trotz Kühlung infolge heftiger Reaktion mit großer Wärmeentwicklung zu schlechten Ausbeuten und mehreren Nebenprodukten durch Reaktion ^{125, 126)} des gebildeten Chlorwasserstoffs mit überschüssigem 1,1-Diäthoxyäthen. In sehr guten Ausbeuten jedoch konnte XIV bei der Umsetzung in Äther mit Triäthylamin als Protonenacceptor ¹²⁷⁾ erhalten werden. Der Ringschluß von XIV mit Hydrazinhydrat zum

FORMELSCHEMA 6

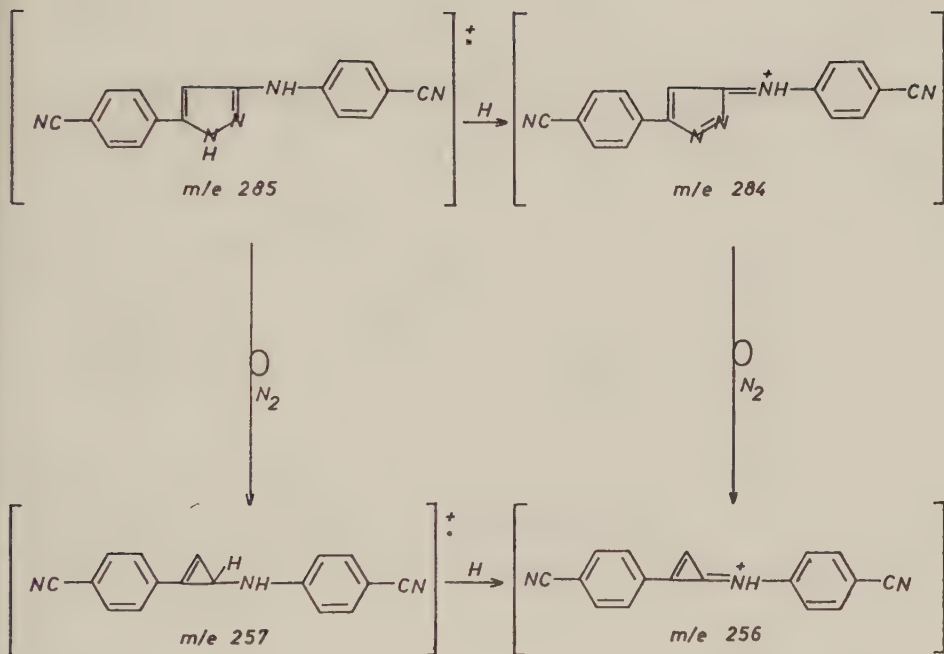


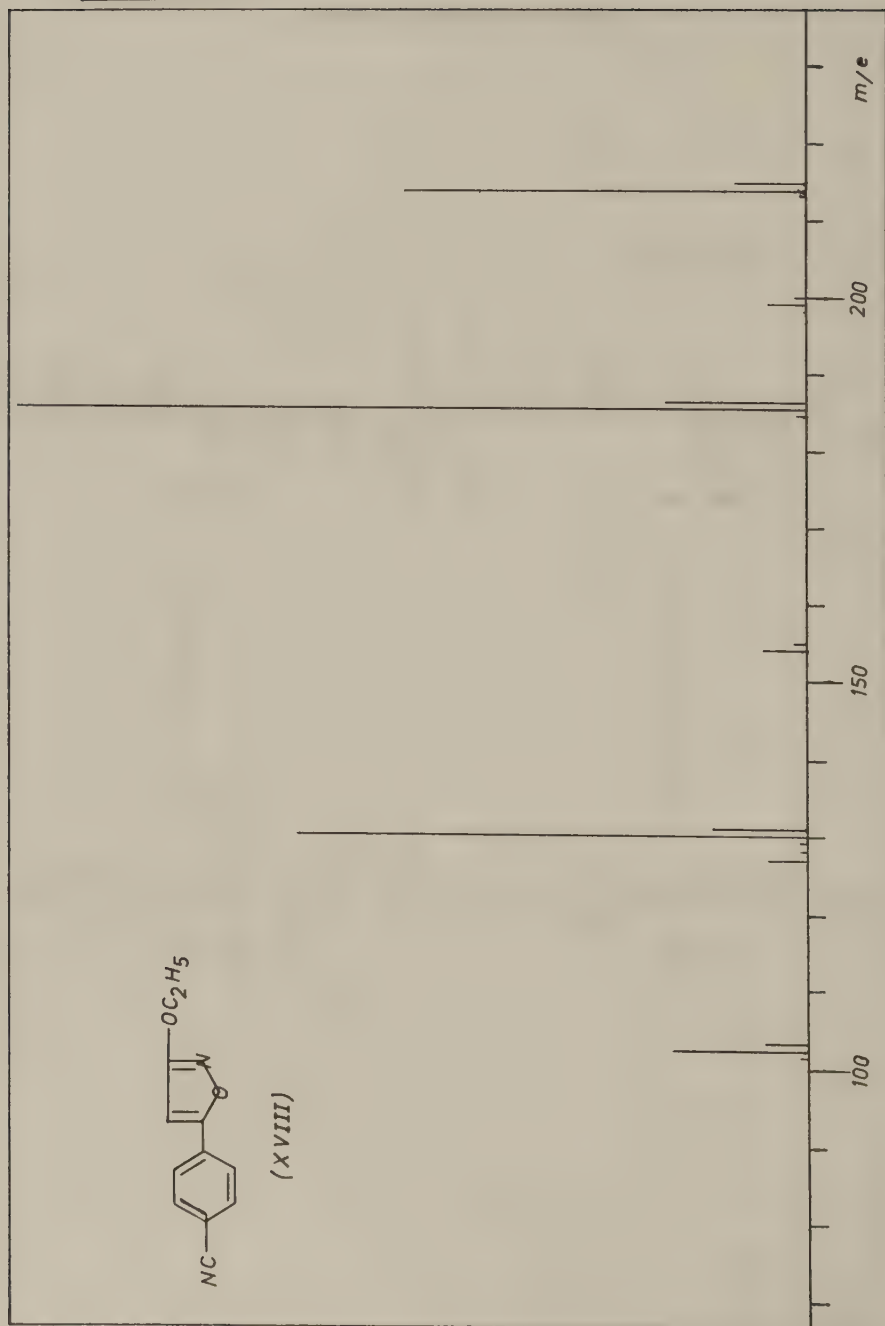
3-Äthoxy-5-(4-cyanophenyl)pyrazol (XV) gelang in ausgezeichnete Weise. Ebenfalls in guten Ausbeuten verlief die Reaktion von XIV mit 4-Cyanoanilin unter Bildung von 3-Äthoxy-3-(4-cyanoanilino)-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XVIa) und mit 4-Bromanilin unter Bildung von 3-Äthoxy-3-(4-bromanilino)-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XVIb). Der Ringschluß von XVIa mit Hydrazinhydrat zum 3-(4-Cyanoanilino)-5-(4-cyanophenyl)pyrazol (XVIIa) brachte keine Schwierigkeiten. XVIIa wurde in später beschriebener Weise zum 3-(4-Amidinoanilino)-5-(4-amidinophenyl)pyrazol-dihydrochlorid (XVIIb) umgesetzt. Das beim Ringschluß von XVIa mit etwa 30-proz. Hydroxylammoniumchloridlösung eigentlich zu erwartende 3-(4-Cyanoanilino)-5-(4-cyanophenyl)isoxazol konnte nicht isoliert werden. Aus dem Reaktionsansatz ließen sich in 60 Prozent Ausbeute farblose Kristallplättchen isolieren, deren Massenspektrum einen Molekülpeak von 214 zeigte und deren Analyse einen Stickstoffgehalt von 12,91 % ergab. Es bildete sich 3-Äthoxy-5-(4-cyanophenyl)isoxazol (XVIII), Molekulargewicht 214,23, Stickstoffgehalt 13,08 %, dessen Entstehung sich durch den Austritt von 4-Cyanoanilin anstelle von Äthylalkohol beim Ringschluß von (XVIa) erklären läßt. Der Versuch, XVIb ringzuschließen, führte zu keinem anderen Ergebnis.

Beim Erhitzen von XVIa in Alkohol mit überschüssigem, freiem Hydroxylamin und Verdunstenlassen des Lösungsmittels hinterblieb ein Reaktionsprodukt, das aus Eisessig umgelöst wurde. Nach drei Tagen fielen in etwa 40 % Ausbeute farblose, feine Kristallnadelchen vom Zersetzungspunkt 232°C und einem n_{D}^{20} 35 (Fließmittel Benzol/Methanol, 8 + 2, Sprühreagenz Natrium-Fluoreszeinlösung) aus. Das Massenspektrum ergab einen Molekülpeak m/e 304, der auf die Bildung des Amidoxims 3-(4-Cyanoanilino)-1-(4-cyanophenyl)-3-hydroxyamino-2-propen-1-on hinweist. Die Bildung von analogen Verbindungen durch Einwirken von freiem Hydroxylamin auf Ketenacetale beschreibt H. -D. Stachel ¹¹⁹). G. Griss und H. Machleidt ¹²⁸) stellten einen Einfluß des pH-Wertes auf den Reaktionsverlauf bei der Darstellung substituierter

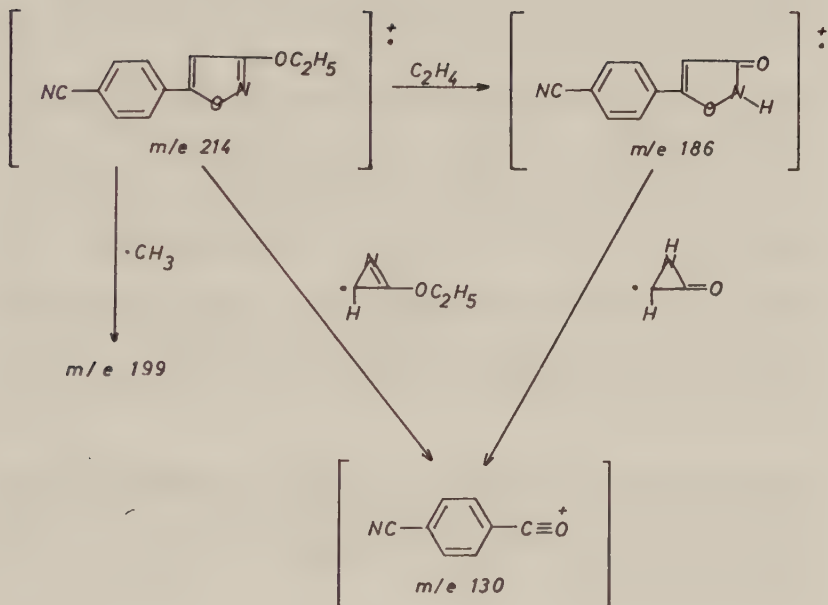


FRAKTIONIERUNGSSCHEMA 6





FRAKTIONIERUNGSSCHEMA 7



Isoxazole durch Einwirken von Hydroxylamin auf 3-Morpholino-acrylsäurethioamid-Derivate fest.

Zur Struktursicherung der reaktionsfreudigen Verbindung XIV wurde neben der Stickstoffanalyse das Massenspektrum herangezogen. Es zeigt sich das Molekülion m/e 245 (R.I. 25). Weitere Hauptbruchstücke treten bei m/e 228 (R.I. 13), m/e 217 (R.I. 35), m/e 189 (R.I. 7), m/e 173 (R.I. 20), m/e 172 (R.I. 100), m/e 171 (R.I. 77), m/e 131 (R.I. 49) und m/e 130 (R.I. 81) auf.

Das als Ausgangsprodukt für die ringgeschlossenen Verbindungen XVII und XVIII benötigte XVIa zeigt einen Peak des Molekülions m/e 317 (R.I. 41). Als weitere, stärkere Peaks treten m/e 289 (R.I. 10), m/e 272 (R.I. 12), m/e 172 (R.I. 24), m/e 145 (R.I. 59), m/e 130 (R.I. 100), m/e 118 (R.I. 80) und m/e 102 (R.I. 68) auf.

XVIIa zeigt ein relativ einfaches Massenspektrum (Abb. 23 und Fraktionierungsschema 6). Bei m/e 285 erscheint das Molekülion, weitere Bruchstücke geben die Peaks m/e 284, m/e 257, m/e 256, m/e 157 und m/e 156.

Zur Struktursicherung von XVIII diente neben der Stickstoffanalyse das Massenspektrum (Abb. 24 und Fraktionierungsschema 7). Das Molekülion zeigt einen Peak m/e 214. Als Hauptpeaks treten m/e 186, m/e 130, m/e 127 und m/e 102 auf.

10. Einführung der Amidino - Gruppe

Die Diamidino-Verbindungen XIIIb und XVIIb wurden nach der Methode von A. P i n n e r ¹²⁹⁾ aus den durch Anlagerung von absöl. Alkohol unter der Wirkung von Chlorwasserstoffgas an die Dicyanoverbindungen (XIIIa) und (XVIIa) entstandenen Iminoäther-hydrochloriden durch 7-tägiges Schütteln in Ammoniak-gesättigtem Alkohol hergestellt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert, zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach L i n s t r ö m.

Die Titrationen der Basen in wasserfreien Lösungsmitteln wurden am Titrigraph, bestehend aus Titrator TTT 1c, Autobürette ABU 12 mit Abschirmsatz und Schreiber SBR 2c, der Firma RADIOMETER, Kopenhagen, durchgeführt. Als Elektroden dienten die RADIOMETER - Glaselektrode G 202 C und die RADIOMETER - Kalomelektrode K 401. Als Lösungsmittel für die Basen dienten Eisessig und Acetanhydrid. Für die Hydrochloride benutzte man als Lösungsmittel eine 0.1 N Quecksilber (II)-acetat-Lösung in wasserfreiem Eisessig. Titriert wurde mit einer 0.1 N HClO_4 -Lösung in wasserfreiem Dioxan. Die Titereinstellung der 0.1 N HClO_4 erfolgte gegen Kaliumhydrogenphthalat p.a. in wasserfreiem Eisessig.

Bei den potentiometrischen Chloridbestimmungen wurde das entsprechende Salz in dest. Wasser unter Zusatz von 2 N Salpetersäure gelöst.

Bei den angegebenen potentiometrischen Brom-Bestimmungen wurde ein Aufschluß in der Wurzschmitt-Bombe durchgeführt und das teilweise entstandene Bromat mit Zink in etwa 2 N-schwefelsaurem Milieu zum Bromid reduziert. Als Meßelektrode diente für beide Bestimmungen ein blankes Silberblech und als Bezugselektrode eine gesättigte Kalomelektrode. Die Titrationen wurden mit dem Titrigraph der Fa. RADIOMETER, Kopenhagen, durchgeführt. Es wurde unter mechanischem Rühren mit 0.1 N AgNO_3 -Lösung titriert.

Die Bestimmung der pK_s -Werte¹⁴⁵⁾ erfolgte potentiometrisch. 0.01 mmol des zu untersuchenden Salzes wurden in 2 ml 0.3 m Kaliumchlorid-Lösung

gelöst, mit 1 ml Wasser und 0.05 ml 0.1 N Salzsäure versetzt und die Lösung mit dem oben beschriebenen Titriergerät mit 0.1 N Kalilauge titriert. Als Elektroden wurden verwendet die Radiometer-Glaselektrode G 222 C und die Radiometer -Kalomelektrode K 4112, aufbewahrt in Wasser. Die pK_s -Werte wurden graphisch aus den Titrationskurven ermittelt, indem zum pH-Wert, der zu Anfang der Titration vorlag, diejenige pH-Wert-Differenz hinzugerechnet wurde, die sich vom Anfang der Titration bis zu demjenigen Punkt auf der Titrationskurve ergab, der auf halbem Wege zwischen den beiden Wendepunkten lag.

Die Bestimmung der Oxidationsgeschwindigkeit erfolgte ebenfalls potentiometrisch. 0.015 mmol des zu untersuchenden Salzes wurden in 2 ml Wasser gelöst und mit 2 ml einer Lösung versetzt, die 0.1 mol $K_3[Fe(CN)_6]$ und 0.02 mol $K_4[Fe(CN)_6]$ zum Liter gelöst enthielt. Mit dem oben beschriebenen Titriergerät wurde sogleich unter pH- stat-Bedingungen bei fest eingestelltem pH-Wert mit 0.1 N Kalilauge titriert. Der üblicherweise im Schreiber SBR 2c als Schreibwalzenantrieb verwendete Motor mit der Bezeichnung 4 rev/min wurde dabei gegen einen Motor mit der Bezeichnung 0.5 rev/min ausgetauscht. Als Elektroden dienten die Radiometer -Glaselektrode G 222 C und die Radiometer -Kalomel -Elektrode K 4112 .

Die angegebenen Elementaranalysen wurden bei A. Bernhardt, Mülheim/Ruhr, oder bei Dr. F. u. E. Pascher, Bonn, ausgeführt. Zu ihrer Berechnung lag die Atomgewichtstabelle mit dem Wert $C = 12.011$ zugrunde.

Analysenproben wurden, wenn nicht anders angegeben, 24 h über Phosphor(V)-oxid i. Vak. bei Raumtemp. getrocknet.

Die berechneten Molekularmassen sind auf 2 Stellen, die Äquivalentmassen auf eine Stelle nach dem Komma angegeben, die letzte Stelle ist aufgerundet.

Die Brechungsindices der Flüssigkeiten wurden mit dem LEITZ - Mikrorefraktometer nach J e l l e y bestimmt.

Bei der Dünnschichtchromatographie (DC) wurde Kieselgel G nach Stahl der Fa. E. Merck AG, Darmstadt, verwendet. Die Chromatogramme wurden in luftdicht verschlossenen, mit Filtrierpapier ausgekleideten Trennkammern entwickelt. Die Steighöhen wurden als R_f -Werte = $100 \times R_f$ ¹³⁰⁾ angegeben. Zur Entwicklung der Chromatogramme dienten die jeweils angegebenen Lösungsmittelgemische.

Als Sprühreagenzien dienen:

- Sprühreagenz 1 = 0.04 -proz. Natrium-Fluoreszeinhölung
- Sprühreagenz 2 = 4-Dimethylaminobenzaldehyd - Salzsäure
für primäre Arylamine ¹³¹⁾
- Sprühreagenz 3 = Dragendorffs Reagenz ¹³¹⁾
- Sprühreagenz 4 = saure, äthanolische 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung.

Zum Nachweis wurden die entwickelten Chromatogramme unter UV-Bestrahlung im Fluotest-Gerät "Original Hanau" der Quarzlampen GmbH, Hanau, betrachtet. Fluoreszierende Flecken wurden umrandet. Anschließend wurden die Platten in der Regel mit Sprühreagenz 1 besprüht und im UV-Licht bei 254 oder 360 nm betrachtet. Nicht fluoreszierende Flecken erschienen dabei als dunkle Flecken auf gelbgrün fluoreszierendem Untergrund.

Die Säulenchromatographie erfolgte entweder an neutralem Aluminiumoxid WOELM, Aktivitätsstufe 1, oder Kieselgel (0.2 - 0.5 mm) der Fa. Merck AG. Bei der Elution wurden in der Regel Fraktionen von 20 - 50 ml aufgefangen.

Die präparative Schichtchromatographie erfolgte auf mit "Kieselgel PF₂₅₄ für die präparative Schichtchromatographie" der Fa. E. Merck beschichteten Glasplatten, 20 x 20 cm, deren Kanten durch aufgeklebten Glasstreifen überhöht waren. Beim Gießen wurde für jede Platte 70 ml

einer Suspension verwendet, die aus 150 g des Kieselgels und 370 ml Wasser bereitet worden war. Die beschichteten und an der Luft vorgetrockneten Platten wurden vor Gebrauch bei 120°C aktiviert. Die Entwicklung erfolgte in luftdicht verschlossenen Glasküvetten, deren Wände mit Filterpapier ausgekleidet waren. Nach dem Entwickeln wurden die gewünschten reinen Zonen mit einem Spatel abgehoben. Die absorbierte Substanz wurde durch mehrmalige Digerierung mit dem jeweils angegebenen Lösungsmittel vom Kieselgel gelöst.

Das Auftragen der Lösungen erfolgte entweder mit Hilfe einer Pipette oder mit dem automatischen Auftragegerät "TLC - Applicator" der Firma ICN, Eschwege.

Gaschromatographische Reinheitsprüfungen (GC) von Flüssigkeiten wurden an einem F + M - Doppelsäulen Gaschromatographen, Modell 700, mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor und einer Stahlsäule von 4 ft. x $1/4$ inch mit 10-proz. Silicongummi SE - 30 ant auf Chromosorb W (60-80 mesh) ausgeführt. Es wurden 1 - 2 μl unverdünnt eingespritzt.

Als Trägergas diente Helium.

Für die gaschromatischen Reinheitsprüfungen mit Hilfe des Gaschromatographen 5750 G (mit Nitrogendetektor " model 15161 A ") der Fa. HEWLETT - PACKARD GmbH, Böblingen, an einer 200 cm Glassäule mit 2-proz. OV-17 auf Chromosorb W/HP 80-100 mesh danke ich Herrn W. Steuding. Es wurde 1-proz. Lösungen in absol. Toluol eingespritzt. Als Trägergas wurde Helium, als Brenngas ein Wasserstoff / Luft-Gemisch verwendet.

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit einem ZEISS - Spektralphotometer DMR 21 mit Schreiberautomatik aufgenommen. Die Konzentration betrug bei allen Messungen 4×10^{-5} Mol/l. Die IR-Spektren wurden in KBr-Preßlingen mit einem PERKIN - ELMER - Infracord-Spektralphotometer, Modell 137, von Frl. Dr. G. Volz aufgenommen, wofür ich mich an dieser Stelle bedanken möchte.

Für die mit dem CH-4 - Gerät der Firma VARIAN-ATLAS erhaltenen Massenspektren und für die verständnisvolle Diskussion danke ich Herrn Dr. A. Haag, Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

Herrn Univ.-Doz. Dr. K. Geibel danke ich für die mit dem 100 MHz-Gerät der Firma JOEL, Tokio, im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg erhaltenen ^1H -NMR-Spektren und deren freundliche Diskussion. Als Lösungsmittel diente CDCl_3 , als innerer Standard TMS. Dank schulde ich auch Herrn Dr. F. Dickert, Institut für Physikalische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg, für die freundliche Durchsicht der NMR-Spektren.

Den verwendeten, getrockneten Chlorwasserstoff leitete man zur Trocknung durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure. Ammoniakgas wurde zum Trocknen durch zwei mit Kaliumhydroxid-Plätzchen gefüllte Säulen mit einem Durchmesser von 2,5 cm und einer Länge von 0,5 m geleitet. Mit Ammoniakgas gesättigter absol. Alkohol wurde durch anfangs kräftiges und gegen Ende langsames, zweistündiges Einleiten von getrocknetem Ammoniakgas in absol. Alkohol bereitet.

Die unter Stickstoff durchgeführte Umsetzung wurde in Reagenzgläsern der angegebenen Weite gemacht, die mit einem durchgebohrten, mit einem Dreiwegehahn versehenen Gummistopfen verschlossen wurden. Am zweiten Schenkel des Dreiwegehahnes befand sich ein mit Stickstoff gefüllter Gummiballon. Man evakuierte über den dritten Schenkel mit einer Wasserstrahlpumpe und ließ durch entsprechende Drehung des Dreiwegehahnes aus dem mit Stickstoff gefüllten Ballon Stickstoff einströmen. Diese Operation wurde zweimal wiederholt, um die Apparatur weitgehend luftfrei zu machen.

Unter Vakuum (i. Vak.) ist das mit der Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen. Zum Eindampfen i. Vak. wurde in der Regel ein

BÜCHI - ROTAVAPOR R verwendet mit einer Wasserbadtemp. von wahlweise 30 - 90°C.

Unter Ligroin ist das bei 90-100°C, unter Petroläther das bei 40-60°C siedende Gemisch flüssiger Paraffin-Kohlenwasserstoffe, unter Alkohol 96-proz. Äthanol, vergällt mit 1 % Petroläther, zu verstehen. Als Chloroform diente Chloroform DAB 7, stabilisiert mit 1 % Äthanol, als Aktivkohle diente Medizinische Kohle DAB 7 und als Celite benutzte man Celite 503 der JOHNS-Manville Intern. Corp., New York.

Als Hartfilter wurden Filter "Düren Nr.637" der Firma Macherey, Nagel & Co., Düren, verwendet.

Als Raney-Nickel stand ein "Raney-Nickel, gebrauchsfertig" der Farbenfabriken Bayer AG zur Verfügung.

Die Hydrierungen unter Druck wurden mit der PARR-Apparatur der Firma PARR-INSTRUMENT-COMPANY, Inc., Moline, Illinois, USA, durchgeführt.

1. 6-Aminochinoline

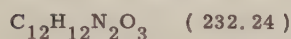
8-Methoxy-2,4-dimethyl-6-nitrochinolin ²⁸⁾

96 g Paraldehyd wurden in einem 1 l Rundkolben mit 160 g Aceton gemischt; unter Eiskühlung leitete man durch eine Glasfritte einer Gaswaschflasche etwa 6 h lang getrocknetes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein. Das Gemisch färbte sich während des Einleitens dunkelbraun und hatte ein Endgewicht von etwa 400 g. Nach zweitägigem Stehen unter Feuchtigkeitsausschluß wurde es als Reaktionsgemisch ^{63, 64)} bezeichnet und verwendet. Bei einer Aufbewahrung unter Feuchtigkeitsausschluß im Kühlschrank bei etwa 4°C konnte es nach einigen Tagen noch benützt werden.

16.8 g (100 mmol) 2-Amino-5-nitroanisol ^{57, 58)}, in bekannter Weise aus frisch destilliertem 2-Aminoanisol mit einem Sdp. 104-106°C/ 17 Torr (Sdp. Lit. 105-106°C/ 15 Torr ¹³²⁾) hergestellt, wurden mit 30 g (300 mmol) konz. Salzsäure versetzt. Den mit einem Glasstab gut durchgemischten Kristallbrei ließ man über Nacht stehen und gab anschließend 25.0 g "Reaktionsgemisch" und 25.0 g Arsensäure, D = 2.05, hinzu. Nach 24-stündigem Erhitzen unter Rühren und Rückfluß fügte man nochmals 25.0 g "Reaktionsgemisch" hinzu und kochte weitere 24 h. Der Ansatz wurde dann auf 0.5 kg zerstoßenes Eis gegossen und filtriert. Das Filtrat wurde fünfmal mit je 150 ml Benzol extrahiert. Die Benzolphasen enthielten nach DC kein Endprodukt und wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit 25-proz. Ammoniakflüssigkeit bis zur alkalischen Reaktion versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgenutscht und mit 100 ml Wasser gewaschen. Man erhielt 16.0 g gelbbraunes Kristallpulver, das in wenig Chloroform gelöst auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral" (15 x 4 cm) gegeben wurde. Mit Chloroform wurde erschöpfend eluiert und in Portionen von 40 ml aufgefangen. Diejenigen Fraktionen, die nach DC ausschließlich Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Das gelbe Produkt wurde unter Zusatz

von Aktivkohle aus 1 l Alkohol umgelöst. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abgenutscht und im Trockenschrank bei 80°C getrocknet. Man erhielt 10 g (43 % d.Th.) blaß gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 229-230°C. (Schmp. Lit.: 229-232°C²⁸⁾, Ausbeute Lit.: 34.5 % d.Th.²⁸⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte im UV-Licht nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung einen dunklen Fleck, hRf 70.

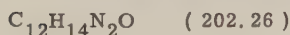


6-Amino-8-methoxy-2,4-dimethylchinolin²⁸⁾

4,5 g (16.7 mmol) 8-Methoxy-2,4-dimethyl-6-nitrochinolin²⁸⁾ wurden in 400 ml Aceton suspendiert und nach Zugabe von drei Spatelspitzen Raney-Nickel als Katalysator in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme verlief anfangs rasch und nach etwa 1 h hatte sich eine weißliche Suspension gebildet, die sich bei weiterer Hydrierung wieder auflöste. Nach 5 h waren ca. 1,5 l Wasserstoff aufgenommen und im DC zeigte sich kein Ausgangsprodukt mehr. Der Ansatz wurde über Celite abgesaugt, das hellgelbe, intensiv blau fluoreszierende Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand bei 100°C im Trockenschrank getrocknet. Man erhielt 3.2 g (94 % d.Th.) schwachgelbes, um 182-184°C schmelzendes Kristallpulver.

Eine Probe wurde aus heißem Benzol unter Zusatz einer Spatelspitze Aluminiumoxid neutral umgelöst. Beim Abkühlen kristallisierten blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 185-186°C (Schmp. Lit.: 184.5 - 187°C²⁸⁾, Ausbeute Lit.: 94 % d.Th.²⁸⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Triäthylamin, 10 + 1, zeigte einen im UV-Licht blau fluoreszierenden Fleck, hRf 40.

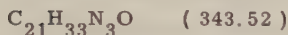


6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-8-methoxy-2.4-dimethylchinolin (1a) ²⁸⁾

3.4 g (16.8 mmol) 6-Amino-8-methoxy-2.4-dimethylchinolin ²⁸⁾, 7 g (30 mmol) frisch destilliertes 4.4-Diäthoxy-1-diäthylaminopentan mit einem Sdp. 115-117°C/16 Torr (Sdp. Lit. : 116-118°C/14 Torr ⁷²⁾ und 100 mg Ammoniumchlorid ¹³³⁾ wurden in einem Reagenzglas (Ø 2.5 cm) in ein auf 150°C erwärmtes Paraffinbad gebracht. Das Gemisch begann ab 144°C stark zu schäumen. Unter Rühren mit dem Thermometer blieb die Reaktionstemp. 20 min bei etwa 150°C; das Paraffinbad wurde in dieser Zeit auf etwa 180°C gebracht. Innerhalb weiterer 5 min stieg auch die Temp. des Gemisches auf 180°C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde der Ansatz in 100 ml Methanol aufgenommen und nach Zugabe von 100 mg Platinoxid in einer Parr-Hydrierapparatur bei 5 at hydriert. Nach 75 min waren 470 ml (21 mmol) Wasserstoff aufgenommen und der Ansatz wurde über Celite abgesaugt. Das Filtrat wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der gelbbraune, ölige Rückstand mit 100 ml Wasser geschüttelt. Die Emulsion wurde mit Eisessig auf einen pH von 4 gebracht und dreimal mit je 50 ml Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolphasen enthielten nach DC kein Endprodukt und wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit Natriumhydrogenkarbonat neutralisiert und zweimal mit je 150 ml Benzol, anschließend zweimal mit je 80 ml Chloroform extrahiert. Die Benzolphasen zeigten im DC neben sehr wenig Endprodukt noch mehrere andere Flecke und wurden verworfen. Die Chloroformphasen wurden vereint und i. Vak. eingedampft. Das überschüssige 4.4-Diäthoxy-1-diäthylaminopentan wurde i. Vak. bei einer Luftbadtemp. von 130-140°C abgezogen. Der zähflüssige Rückstand wurde mit 50 ml Benzol versetzt und auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral" (15 x 2.5 cm) gegeben. Es wurde mit Benzol erschöpfend eluiert und in Portionen von 30 ml aufgefangen. Diejenigen Fraktionen, die nach DC nur Endprodukt enthielten, wurden vereint und i. Vak. eingedampft. Nach dem Trocknen über

Phosphor(V)-oxid i. Vak. erhielt man 2.9 g (50.5 % d. Th.) hellgelbes, zähflüssiges Öl (Ausbeute Lit. : 40 % d. Th. ²⁸⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, hRf 32 .



6- [N-Acetyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino]

-8-methoxy-2,4-dimethylchinolin (Ib)

6.87 g (20 mmol) 6-(Diäthylamino-1-methylbutylamino)-8-methoxy-2,4-dimethylchinolin (Ia) ²⁸⁾ wurden in einer Mischung von 10 ml Eisessig und 5.4 ml (60 mmol) Acetanhydrid gelöst und 1 h lang unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Nach der Zugabe von etwa 5 ml Wasser wurde so lange erhitzt, bis die Emulsion sich nach der Verseifung des überschüssigen Acetanhydrids klärte. Der Ansatz wurde zweimal mit je 50 ml Benzol extrahiert. Die Benzolphasen zeigten im DC kein Endprodukt und wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde unter Kühlung durch Zugabe von 6 N Ammoniakflüssigkeit auf einen pH von 8-9 gebracht und dreimal mit je 50 ml Benzol ausgeschüttelt. Die vereinten Benzolextrakte wurden über getrocknetem Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. auf etwa 10 ml eingengt und auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral" (10 x 2 cm) gegeben. Mit Benzol wurde erschöpfend eluiert und in Fraktionen von 30 ml aufgefangen. Diejenigen Fraktionen, die nach DC fast ausschließlich Endprodukt enthielten, wurden vereint und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt 5.7 g (74 % d. Th.) gelbes, zähflüssiges Öl. Es wurde in etwa 1 ml Chloroform gelöst und die Lösung in möglichst dünner Startlinie bandförmig auf 10 Kieselgel-Dickschichtplatten verteilt aufgetragen. Nach jedem Auftragen wurde das Lösungsmittel mit

Hilfe eines Föns verdampft. Nachdem die Startlinien getrocknet waren, wurden die Chromatogramme zweimal mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, entwickelt. Die blau fluoreszierenden Zonen mit dem hRf 55-65 wurden noch feucht mit dem Spatel abgehoben und dreimal mit je 80 ml Benzol digeriert. Die vereinten Filtrate wurden i. Vak. eingedampft, der Rückstand zur Entfernung des restlichen Kieselgels in Äther aufgenommen und das ausgefallene Kieselgel über ein Hartfilter abfiltriert. Das Filtrat wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Nach dem Trocknen über Phosphor(V)-oxid i. Vak. hinterblieb ein hellgelbes, zähflüssiges Öl.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit hRf 64, der beim Besprühen mit Dragendorff's Reagenz braun wurde.

20.60 mg Substanz (in Acetanhydrid):

$C_{23}H_{35}N_3O_2$	(385.56)	1. Umschlagspunkt	:	0.862 ml 0.1 N $HClO_4$,
				F = 0.620
		Ber. : Äquiv.-Masse	:	385.6
		Gef. : Äquiv.-Masse	:	385.0
		2. Umschlagspunkt	:	1.709 ml 0.1 N $HClO_4$,
				F = 0.620
		Ber. : Äquiv.-Masse	:	192.8
		Gef. : Äquiv.-Masse	:	194.3

6- [N-Äthyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino] -8-methoxy-
2,4-dimethylchinolin (Ic)

Zu einer Suspension von 1.5 g (40 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml getrocknetem Äther wurde eine Lösung von 3.85 g (10 mmol) 6- [N-Acetyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino] -8-methoxy-2,4-dimethylchinolin (Ib) in 50 ml getrocknetem Äther getropft und unter Rühren 24 h am Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit konnte im DC kein Ausgangsprodukt mehr nachgewiesen werden. Der Ansatz wurde im Eisbad gekühlt und nacheinander mit 1.52 ml Wasser, 1.52 ml 15-proz. Natronlauge und 4.6 ml Wasser versetzt. Es wurde 20 min weitergerührt, vom körnigen Niederschlag abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in etwa 1 ml Chloroform gelöst und die Lösung mit einer Pipette bandförmig als möglichst dünne Startlinie auf fünf Kieselgel-Dickschichtplatten verteilt aufgetragen, wobei mit dem Fön nach jedem Auftragen getrocknet wurde. Anschließend wurden die Chromatogramme zweimal mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, entwickelt. Die blau fluoreszierenden Zonen mit dem hRf 45-55 wurden noch feucht mit dem Spatel abgehoben und dreimal mit je 30 ml Benzol digeriert. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand zur Entfernung von restlichem Kieselgel in Äther aufgenommen. Nach dem Filtrieren über ein Hartfilter wurde das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Die dickschichtchromatographische Reinigung erfolgte nochmals. Es hinterblieben nach dem Trocknen über Phosphor(V)-oxid 1.1 g (29.7 % d.Th.) hellgelbes Öl.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, hRf 58 .

12.10 mg Substanz (in Acetanhydrid):

$C_{23}H_{37}N_3O$ (371.57)	1. Umschlagspunkt	: 1.025 ml 0.1 N $HClO_4$, F = 0.628
	Ber. : Äquiv.-Masse	: 185.8
	Gef. : Äquiv.-Masse	: 190.0
	2. Umschlagspunkt	: 1.546 ml 0.1 N $HClO_4$, F = 0.628
	Ber. : Äquiv.-Masse	: 123.8
	Gef. : Äquiv.-Masse	: 124.6

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 371; nichtäthylisiertes Produkt konnte daneben nicht festgestellt werden.

Zur Salzbildung wurden 500 mg (1.35 mmol) Substanz in 5 ml absol. Methanol gelöst und mit der Lösung von 485 mg (1.35 mmol) Naphthalin-1,5-disulfonsäure-tetrahydrat in 3 ml absol. Methanol versetzt. Nach dem Aufkochen unter Zusatz einer kleinen Spatelspitze Aktivkohle wurde das Filtrat i. Vak. bei 40°C Badtemp. zur Trockne eingedampft. Es hinterblieb ein orangefarbenes, gut wasserlösliches Salz mit einem Basengehalt von 56.3 %.

8-Chlor-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin 28)

47 g (300 mmol) 3-Amino-4-chloranisol, welches in bekannter Weise^{65,66,67} aus frisch umgelöstem p-Anisidin mit dem Schmp. 57-58°C (Schmp. Lit. 59°C¹³²) hergestellt worden war, wurden mit 35.0 g (350 mmol) Acetylaceton und 0.2 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und nach Zugabe von 200 ml Toluol mit zwischen Kühler und Rundkolben geschalteten Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Nach vier h hatte sich die theoretische Wassermenge abgeschieden. Nach dem Erkalten wurde

die trübe Lösung filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Es hinterblieb ein gelbes, öliges Produkt von 4-(2-Chlor-5-methoxyanilino)-3-penten-2-on²⁸⁾, $C_{12}H_{14}ClNO_2$ (239,71), das ohne Reinigung zur nächsten Stufe umgesetzt wurde und dessen DC mit dem Fließmittel Benzol im UV-Licht nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung einen dunklen Fleck mit hRf 16 zeigte.

Das ölige Rohprodukt wurde unter Rühren so langsam in 430 g konz. Schwefelsäure eingetragen, daß die Reaktionstemp. nicht über 50°C stieg. Der Ansatz wurde nun kurz im Wasserbad auf 70°C erhitzt und nach dem Abkühlen auf eine Mischung von 0.9 l konz. Ammoniakflüssigkeit und 2 kg Eis gegossen. Nach mehrstündigem Stehen wurde der Niederschlag abgutscht, mit Wasser gut nachgewaschen und im Trockenschrank bei 70°C getrocknet. Das gelbe Produkt wurde unter Zusatz von Aktivkohle aus 600 ml Alkohol umgelöst. Aus dem gelben Filtrat kristallisierten beim Stehen über Nacht im Kühlschrank fast farblose, filzige Nadelchen in einer Ausbeute von 46 g (69.7 % d.Th.). Der Schmp. betrug 114°C (Schmp. Lit.: 114.5 - 115.5°C²⁸⁾, Ausbeute Lit.: 70.7 % d.Th.²⁸⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte im UV-Licht einen gelbgrün fluoreszierenden Fleck, hRf 36-38 .

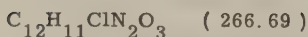
$C_{12}H_{12}ClNO$ (221.69)

8-Chlor-5-methoxy-2,4-dimethyl-6-nitrochinolin²⁸⁾

80 ml (1.6 mol) wasserfreie Salpetersäure der Dichte 1.52 wurden in einer Eiskochsalzmischung auf -5°C abgekühlt und unter intensivem Rühren mit 22.2 g (100 mmol) 8-Chlor-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin²⁸⁾ in kleinen Portionen versetzt, wobei die Reaktionstemp. nicht über -3°C steigen durfte. Nach der etwa 1 h dauernden Zugabe wurde unter Eis-

kühlung noch 1 1/2 h weitergerührt. Nach dieser Zeit war die Reaktionstemp. langsam auf 4°C gestiegen. Die klare, rote Lösung wurde auf 0.5 kg zerstoßenes Eis gegossen und mit konz. Ammoniakflüssigkeit bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenußt, mit Wasser gut nachgewaschen und bei 70°C im Trockenschrank getrocknet. Das grüngelbe Produkt wurde unter Zusatz von Aktivkohle aus 500 ml Alkohol umgelöst. Aus dem erkalteten Filtrat kristallisierten 21 g (81 % d. Th.) gelbe, filzige Nadelchen vom Schmp. 136-137°C (Schmp. Lit.: 136.5 - 137°C²⁸⁾, Ausbeute Lit.: 81 % d. Th.²⁸⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte einen gelben Fleck, hRf 83, der beim Besprühen mit Dragendorff's -Reagenz dunkelbraun wurde.

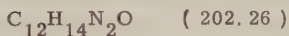


6-Amino-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin²⁸⁾

8.1 g (30 mmol) 8-Chlor-5-methoxy-2,4-dimethyl-6-nitrochinolin²⁸⁾ wurden in 250 ml Alkohol suspendiert und nach Zusatz von ca. 3 g Raney-Nickel in einer Schüttelente bei Normaldruck hydriert. Nach etwa 4 h war die zur Reduktion der Nitrogruppe erforderliche Menge Wasserstoff aufgenommen, und es konnte im DC kein Ausgangsprodukt mehr nachgewiesen werden. Man gab nun die Lösung von 1.5 g Natriumhydroxid in 20 ml 80 proz. - Alkohol und eine Spatelspitze Raney-Nickel hinzu und hydrierte unter Normaldruck weiter. Die katalytische Enthaloxygenierung, die dünn-schichtchromatographisch verfolgt wurde, war nach 12 h beendet. Der Ansatz wurde über Celite abgesaugt und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde nach Zusatz von 50 ml Wasser und 5 ml Eisessig viermal mit je 100 ml Benzol extrahiert. Die Benzolphasen zeigten im DC neben mehreren anderen Flecken nur wenig Endprodukt und wurden

verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit konz. Ammoniakflüssigkeit vorsichtig alkalisch gemacht, das ausgefallene, hellbraune Produkt abgenutscht, mit Wasser gut nachgewaschen und im Trockenschrank bei 70°C getrocknet. Das Rohprodukt wurde zweimal aus je 100 ml Cyclohexan unter Zusatz von 3 g Aluminiumoxid "neutral" umgelöst. Man erhielt nach dem Trocknen 4.2 g (68.8 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 156°C (Schmp. Lit. : 155 - 156.5°C ²⁸⁾, Ausbeute Lit. : 65.5 % d.Th. ²⁸⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck, hRf 29.

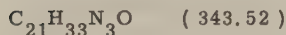


6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin ²⁸⁾ (IIa)

2.5 g (12.4 mmol) 6-Amino-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin ²⁸⁾, 6 g (26 mmol) frisch destilliertes 4,4-Diäthoxy-1-diäthylaminopentan mit einem Sdp. 115-117°C/16 Torr (Sdp. Lit. 116-118°C/14 Torr ⁷²⁾) und 100 mg Ammoniumchlorid ¹³³⁾ wurden in einem Reagenzglas (Ø 2.5 cm) im auf 150°C vorgeheizten Paraffinbad rasch erhitzt. Das Gemisch begann bei 150°C stark zu schäumen. Unter Rühren mit dem Thermometer blieb der Ansatz 15 min bei dieser Temp., obwohl das Paraffinbad während dieser Zeit auf etwa 180°C gebracht wurde. Innerhalb weiterer 5 min stieg dann die Temp. des Gemisches ebenfalls auf 180°C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde der Ansatz in 70 ml absol. Methanol aufgenommen und nach Zugabe von 70 mg Platinoxid in einer Parr-Hydrierapparatur bei 5 at hydriert. Nach etwa 1 1/2 h waren 390 ml (17.4 mmol) Wasserstoff aufgenommen und der Ansatz wurde über Celite abgesaugt. Das Filtrat wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der gelbbraune, ölige Rückstand mit 100 ml Wasser geschüttelt. Die Emulsion

wurde mit Eisessig auf einen pH von 4 gebracht und dreimal mit je 100 ml Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolphasen zeigten im DC neben wenig Endprodukt mehrere andere Flecken und wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit 2 N Ammoniakflüssigkeit bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt und zweimal mit je 60 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinten Chloroformextrakte wurden über getrocknetem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das überschüssige 4,4-Diäthoxy-1-diäthylaminopentan wurde i. Vak. bei einer Luftbadtemp. von 140°C abgezogen. Der gelbbraune, dickflüssige Rückstand wurde in 20 ml Benzol aufgenommen und die Lösung auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral" (15 x 3 cm) gegeben. Es wurde mit Benzol erschöpfend eluiert und in Fraktionen von 30 ml aufgefangen. Diejenigen Fraktionen, die nach DC nur Endprodukt enthielten, wurden vereint und i. Vak. eingedampft. Nach dem Trocknen über Phosphor(V)-oxid i. Vak. erhielt man 1.25 g (29.4 % d.Th.) gelbes Öl (Ausbeute Lit.: 17.4 % d.Th. ²⁸⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Triäthylamin, 10 + 1, zeigte im UV-Licht einen intensiv blau fluoreszierenden Fleck, hRf 40.



6- [N-Acetyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino] -5-methoxy-
2,4-dimethylchinolin (IIb)

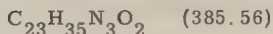
3.43 g (10 mmol) 6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5-methoxy-2,4-dimethylchinolin ²⁸⁾ (IIa) wurden in einer Mischung von 3 ml (33 mmol) Acetanhydrid und 5 ml Eisessig gelöst und unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach der Zugabe von 5 ml Wasser wurde so lange erhitzt, bis sich die Emulsion nach der Verseifung des überschüssigen Acetanhydrids klärte. Der Ansatz wurde zweimal mit je 50 ml Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolphasen zeigten im DC kein Endprodukt und wurden

verworfen. Die wäßrige Phase wurde unter Kühlung mit konz. Ammoniakflüssigkeit auf einen pH von 8-9 gebracht und zweimal mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinten Chloroformphasen wurden über getrocknetem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 5 ml Benzol aufgenommen und auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral" (10 x 3 cm) gegeben. Mit Benzol wurde erschöpfend eluiert und in Portionen von 25 ml aufgefangen; diejenigen Fraktionen, die nach DC fast ausschließlich Endprodukt enthielten, wurden vereint und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt 3.4 g (88 % d.Th.) gelbes, dickflüssiges Öl.

Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt in etwa 1.5 ml Chloroform gelöst und mit einer Pipette bandförmig, in möglichst dünnen Startlinien, auf 7 Kieselgel-Dickschichtplatten verteilt aufgetragen, wobei nach jedem Auftragen mit dem Fön getrocknet wurde. Anschließend wurden die Chromatogramme zweimal mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, entwickelt. Die blau fluoreszierenden Zonen mit dem R_f 55-60 wurden noch feucht mit dem Spatel abgehoben und dreimal mit je 40 ml Benzol digeriert. Die vereinten Filtrate dampfte man i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wurde zur Entfernung von restlichem Kieselgel in Äther aufgenommen, das ausgefallene Kieselgel über ein Hartfilter abgenutscht und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Nach dem Trocknen über Phosphor(V)-oxid i. Vak. hinterblieb ein hellgelbes, zähflüssiges Öl.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck, R_f 59, der beim Besprühen mit Dragendorff's Reagenz dunkelbraun wurde.

16.4 mg Substanz (in Acetanhydrid):



1. Umschlagpunkt : 0.705 ml 0.1 N $HClO_4$,

$F = 0.602$

Ber. : Äquiv.-Masse : 385.6

Gef. : Äquiv.-Masse : 388.1

2. Umschlagspunkt : 1.383 ml 0.1 N HClO_4 ,

F = 0.602

Ber. : Äquiv.-Masse : 192.8

Gef. : Äquiv.-Masse : 192.8

6-[N-Äthyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino]-5-methoxy-
2.4-dimethylchinolin (IIc)

Zu einer Suspension von 1.5 g (40 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml getrocknetem Äther wurde eine Lösung von 3.85 g (10 mmol) 6-[N-Acetyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino]-5-methoxy-2.4-dimethylchinolin (IIb) in 50 ml getrocknetem Äther getropft und unter Rühren 24 h am Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit konnte im DC kein Ausgangsprodukt mehr nachgewiesen werden. Der Ansatz wurde im Eisbad gekühlt und nacheinander mit 0.38 ml Wasser, 0.38 ml 15-proz. Natronlauge und 1.15 ml Wasser versetzt. Die schäumende Lösung wurde noch 20 min weitergerührt, dann wurde vom körnigen Niederschlag abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in etwa 1 ml Chloroform gelöst und mit einer Pipette bandförmig in möglichst dünnen Startlinien auf drei Kieselgel-Dickschichtplatten aufgetragen, wobei nach jedem Auftragen mit dem Fön getrocknet wurde. Nachdem die Startlinien getrocknet waren, wurden die Chromatogramme zweimal mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, entwickelt. Die blau fluoreszierenden Zonen mit dem R_f 50-55 wurden noch feucht mit einem Spatel abgehoben und dreimal mit je 30 ml Benzol digeriert. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand zur Entfernung des restlichen Kieselgels in Äther aufgenommen. Nach dem Filtrieren über ein Hartfilter wurde das Filtrat i. Vak. eingedampft. Die dickschichtchromatographische Reinigung des zurückbleibenden Öles erfolgte nochmals wie oben beschrieben. Es hinterblieben 1.3 g (35 % d. Th.)

hellgelbes, dickflüssiges Öl.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, hRf 64.

16.70 mg Substanz (in Acetanhydrid):

$C_{23}H_{37}N_3O$ (371.58) 1. Umschlagspunkt: 1.495 ml 0.1 N $HClO_4$

F = 0.593

Ber. : Äquiv.-Masse : 185.8

Gef. : Äquiv.-Masse : 188.9

2. Umschlagspunkt: 2.25 ml 0.1 N $HClO_4$

F = 0.593

Ber. : Äquiv.-Masse : 123.8

Gef. : Äquiv.-Masse : 125.3

Das Massenspektrum zeigte einen Molekülpeak m/e von 371; nicht-äthyliertes Produkt konnte daneben nicht festgestellt werden.

Zur Salzbildung wurden 1.3 g (3.5 mmol) Substanz in 2 ml absol. Methanol gelöst und mit der Lösung von 1.26 g (3.5 mmol) Naphthalin-1,5-disulfonsäure-tetrahydrat in 5 ml absol. Methanol versetzt. Es wurde kurz mit wenig Aktivkohle aufgekocht. Aus dem Filtrat fielen beim vierstündigen Stehen gelbe, gut wasserlösliche Kristalle mit einem Basengehalt von 56.3 % aus.

2. 4-Aminochinoline

4-Äthylamino-1-diäthylaminopentan⁷⁸⁾ (7)

15.8 g (100 mmol) frisch destilliertes 4-Amino-1-diäthylaminopentan (8) mit einem Sdp. $196-198^{\circ}C/750$ Torr und $n_D^{20} = 1.443$ (Sdp. Lit.: $200.0 - 200.5^{\circ}C/753$ Torr und $n_D^{26} = 1.4403^{134)}$ wurden in 40 ml absol. Methanol gelöst und bei $0^{\circ}C$ im Eisbad unter Rühren tropfenweise mit

5.06 g (110 mmol) Acetaldehyd, frisch bereitete aus Paraldehyd ¹³⁵⁾, versetzt. Man ließ 20 min bei Raumtemp. stehen und erwärmte dann den Ansatz vorsichtig auf 40°C. Nachdem man den Ansatz 5 min bei dieser Temp. gehalten hatte, gab man ihn zur vorhydrierten Katalysatorsuspension von 100 mg Platinoxid in 25 ml absol. Methanol. In einer Parr-Hydrierapparatur wurde 3 h bei Raumtemp. und 5 at Druck hydriert. Der Katalysator wurde über Celite abgenutscht und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der flüssige Rückstand wurde nun bei einer Luftbadtemp. von 140-150°C über eine 25 cm - Vigreuxkolonne tropfenweise destilliert. Die Fraktion mit einem Sdp. von 104-105°C/15 Torr bildete nach dem GC das Endprodukt. Man erhielt 16 g (86 % d.Th.) farblose Flüssigkeit, $n_D^{20} = 1.441$ (Sdp. Lit.: 102-104°C/17 Torr ⁷⁸⁾, Ausbeute Lit.: 80 % d.Th. ⁷⁸⁾). Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Dragendorff's Reagenz einen dunkelbraunen Fleck, hRf 60 .

7.40 mg Substanz (in Acetanhydrid):

$C_{11}H_{26}N_2$ (186.35)

1. Umschlagspunkt : 0.705 ml 0.1 N $HClO_4$,
F = 0.548

Ber. : Äquiv.-Masse : 186.3

Gef. : Äquiv.-Masse : 191.1

2. Umschlagspunkt : 1.484 ml 0.1 N $HClO_4$,
F = 0.548

Ber. : Äquiv.-Masse : 93.1

Gef. : Äquiv.-Masse : 91.2

Das Massenspektrum zeigte einen Molekülpeak m/e von 186 ; Ausgangsprodukt konnte weder im GC noch im MS nachgewiesen werden.

1-Diäthylamino-4-methylaminopentan⁸⁰⁾ (9)

15.73 g (100 mmol) frisch destilliertes 5-Diäthylaminopentan-2-on (10) mit einem Sdp. 80-83°C/17 Torr (Sdp. Lit. : 83-85°C/15 Torr¹³⁶⁾ wurden unter Kühlung mit dem Eisbad bei 0°C mit 18.7 g (200 mmol) 33 proz. -Methylaminlösung in absol. Alkohol tropfenweise versetzt. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und die Lösung langsam unter Rühren zum Sieden gebracht. Man ließ erkalten und gab die Lösung zur vorhydrierten Katalysatorsuspension von 100 mg Platinoxid in 20 ml absol. Alkohol. In einer Parr- Hydrierapparatur wurde 3 h bei Raumtemp. und 5 at Druck hydriert. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der flüssige Rückstand wurde bei einer Luftbadtemp. von 130-150°C i. Vak. über eine 25 cm Vigreuxkolonne tropfenweise destilliert. Die Fraktion mit einem Sdp. von 90-92°C / 15 Torr bildete das Endprodukt. Man erhielt 15.5 g (89.5 % d. Th.) farblose Flüssigkeit, $n_D^{20} = 1.447$. Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Dragendorff's Reagenz einen dunkelbraunen Fleck mit hRf 14.

7.29 mg Substanz (in Acetanhydrid):

$C_{10}H_{24}N_2$ (172.33)

1. Umschlagspunkt : 0.765 ml 0.1 N $HClO_4$,

F = 0.548

Ber. : Äquiv.-Masse : 172.3

Gef. : Äquiv.-Masse : 173.8

2. Umschlagspunkt : 1.60 ml 0.1 N $HClO_4$,

F = 0.548

Ber. : Äquiv.-Masse : 86.1

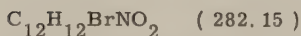
Gef. : Äquiv.-Masse : 83.0

Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 172.

N-(4-Brombutyl)-phthalimid ^{21, 85)}

64.8 g (300 mmol) 1,4-Dibrombutan wurden mit 250 ml Aceton zum Sieden erhitzt; innerhalb von 5 h setzte man 27.8 g (150 mmol) aus Phthalsäureanhydrid über Phthalimid ¹³⁷⁾ frisch bereitetes Phthalimid-Kalium ¹³⁸⁾ in fünf gleichen Portionen unter heftigem Rühren hinzu, erhitze noch 24 h am Rückfluß, filtrierte nach dem Erkalten das ausgefallene Kaliumbromid und das unlösliche 1,4-Diphthalimidobutan ab und befreite das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel. Das überschüssige 1,4-Dibrombutan wurde im Luftbad bei 130°C i. Vak. abdestilliert und nach Destillation über eine Vigreuxkolonne (Sdp. 80-83°C/15 Torr, Sdp. Lit.: 81°C/15 Torr ¹³⁹⁾) wieder verwendet. Den Rückstand versetzte man mit 200 ml Aceton, kochte unter Zusatz von Aktivkohle kurz auf und zog das Lösungsmittel i. Vak. ab. Es hinterblieben 35 g (83.5 % d. Th.) fast farbloses Produkt vom Schmp. 76-77°C . Zur Reinigung löste man aus 200 ml Ligroin unter Zusatz von 5 g Aluminiumoxid "neutral" um. Es ergaben sich farblose Kristallnadelchen vom Schmp. 80-81°C . (Ausbeute Lit.: 63 % d. Th. ²¹⁾, Schmp. Lit.: 79.5-80°C ⁸⁵⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, hRf 39 .



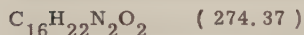
N-(4-Diäthylaminobutyl) phthalimid ⁸²⁾

28.2 g (100 mmol) N-(4-Brombutyl)phthalimid ^{21, 85)} wurden mit 180 ml Benzol und 21.9 g (300 mmol) Diäthylamin versetzt und 20 h unter Rühren und Rückfluß gekocht. Nach dem Filtrieren wurde das Filtrat i. Vak. eingedampft, der ölige Rückstand mit 100 ml 10-proz. Salz-

säure versetzt und zweimal mit je 100 ml Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolphasen enthielten nach DC kein Endprodukt und wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit einer Lösung von 20 g Kaliumhydroxid in 25 ml Wasser alkalisch gemacht und dreimal mit je 100 ml Benzol ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wurde nach dem Trocknen über getrocknetem Natriumsulfat i. Vak. entfernt. Es hinterblieben 22 g (80 % d. Th.) gelbes Öl (Ausbeute Lit. : 72.9 % d. Th. ⁸²⁾).

Hydrochlorid: Eine Probe von 1 g wurde in 10 ml Alkohol gelöst. In die Lösung leitete man bis zur Sättigung Chlorwasserstoffgas ein. Nach Zugabe von 50 ml Äther fiel ein farbloses Salz aus. Das Produkt wurde abgenutscht, bei 80°C im Trockenschrank getrocknet und aus 50 ml Chlorbenzol unter Zusatz einer Spatelspitze Aluminiumoxid "neutral" umgelöst. Es ergaben sich farblose Kristallnadeln vom Schmp. 184°C (Schmp. Lit. : 183-184°C ¹⁴⁰⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, hRf 47 .



1-Amino-4-diäthylaminobutan ⁸²⁾ (12)

20.0 g (73 mmol) N-(4-Diäthylaminobutyl)phthalimid ⁸²⁾ wurden mit 60 ml Alkohol und 8.8 g (210 mmol) 80-proz. Hydrazinhydratlösung versetzt und 6 h lang am Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit setzte man weitere 20 ml Alkohol hinzu, säuerte mit 50 ml 10-proz. Salzsäure an, erhitze nochmals 30 min und filtrierte den ausgefallenen Niederschlag ab. Das Filtrat wurde gegen Phenolphthalein mit 10-proz. äthanolischer Kalilauge alkalisiert, das ausgefallene Kaliumchlorid abfiltriert und das

Filtrat bei einer Badtemp. unterhalb von 40°C eingedampft. Der flüssige Rückstand wurde in einen kleinen Scheidetrichter überführt. Nach dem Trennen der beiden Phasen wurde die obere Phase isoliert. Die Rohausbeute betrug 10 g (95 % d.Th.) (Ausbeute Lit. : 73 % d.Th. ⁸²⁾). Das Rohprodukt wurde zur Reinigung über eine 25 cm Vigreux-Kolonne i. Vak. destilliert. Die Fraktion mit einem Sdp. von $77-79^{\circ}\text{C} / 15$ Torr stellte das Endprodukt dar (Sdp. Lit. : $76-79^{\circ}\text{C} / 17$ Torr ⁸²⁾). Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Dragendorff's Reagenz einen dunkelbraunen Fleck, hRf 10 .



1-Äthylamino-4-diäthylaminobutan ⁸¹⁾ (11)

5 g (34 mmol) 1-Amino-4-diäthylaminobutan ⁸²⁾ wurden in 15 ml absol. Methanol gelöst und bei 0°C im Eisbad tropfenweise unter Rühren mit 1.76 g (40 mmol) Acetaldehyd, frisch bereitet aus Paraldehyd ¹³⁵⁾, versetzt. Nach 20 min Stehen bei Raumtemp. wurde der Ansatz vorsichtig auf 35°C erwärmt und 5 min bei dieser Temp. gehalten. Den Ansatz gab man noch warm zur vorhydrierten Katalysatorsuspension von 50 mg Platinoxid in 15 ml absol. Methanol. In einer Parr-Hydrierapparatur wurde 3 h bei Raumtemp. und 5 at Druck hydriert. Der Katalysator wurde über Celite abgenutscht und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der flüssige Rückstand wurde nun bei einer Luftbadtemp. von 150°C über eine 25 cm Vigreux-Kolonne tropfenweise destilliert. Die Fraktion mit einem Sdp. von $93-95^{\circ}\text{C} / 15$ Torr bildete nach dem GC das Endprodukt. Man erhielt 3.9 g (64.5 % d.Th.) farblose Flüssigkeit, $n_{\text{D}}^{20} = 1.442$. (Sdp. Lit. : $110^{\circ}\text{C} / 40$ Torr ⁸¹⁾, Ausbeute Lit. : 67 % d.Th. ⁸¹⁾, $n_{\text{D}}^{32} = 1.4337$ ⁸¹⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Dragendorff's Reagenz einen dunkelbraunen Fleck, hRf 18.

5.54 mg Substanz (in Eisessig):

$C_{10}H_{24}N_2$ (172.32), 1.10 ml 0.1 N $HClO_4$, F = 0.579

Ber. : Äquiv.-Masse : 86.2

Gef. : Äquiv.-Masse : 87.0

Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 172.

7-Chlor-4-phenoxychinolin-hydrochlorid ⁸⁷⁾

1.98 g (10 mmol) 4,7-Dichlorchinolin und 1.88 g (20 mmol) Phenol wurden im Trockenschrank 2 h lang auf 125°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 2.5 ml warmen Isopropylalkohol gelöst und die Lösung mit 40 ml Äther versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, mit Äther gewaschen und aus Isopropylalkohol unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle umgelöst. Es ergaben sich nach dem Trocknen bei 100°C im Trockenschrank 2.6 g (97 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 209°C . (Schmp. Lit. : 207.5 - 210°C ⁸⁷⁾, Ausbeute Lit. : 99 % d.Th. ⁸⁷⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Dragendorff's Reagenz einen dunkelbraunen Fleck, hRf 77.

$C_{15}H_{11}Cl_2NO$ (292.18)

Das MS der Base ($C_{15}H_{10}ClNO$, 255.71) zeigte einen Molekülpeak m/e von 255.

7-Chlor-4-(4-methylpiperazinyl-(1)) chinolin (III)

1.52 g (5.4 mmol) 7-Chlor-4-phenoxychinolin-hydrochlorid⁸⁷⁾ wurden mit 5.4 g (60 mmol) N-Methylpiperazin in einem Spitzkölbchen unter Rühren 3 h am Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des überschüssigen Amins i. Vak. wurde der ölige Rückstand in 1 ml Chloroform aufgenommen und mit einer Pipette in möglichst dünnen Startlinien bandförmig auf 3 Kieselgel-Dickschichtplatten aufgetragen, wobei nach jedem Auftragen mit dem Fön getrocknet wurde. Nachdem die Startlinien getrocknet waren, wurden die Chromatogramme zweimal mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, entwickelt. Die schwach blau fluoreszierenden Zonen mit dem hRf 26-35 wurden noch feucht mit dem Spatel abgehoben und dreimal mit je 25 ml Chloroform digeriert. Die vereinten Filtrate wurden i. Vak. eingedampft und der Rückstand zur Entfernung von restlichem Kieselgel in Äther aufgenommen. Nach dem Filtrieren über ein Hartfilter wurde das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Es hinterblieb 1.0 g (75 % d. Th.) farbloses Öl, das beim Stehen über Nacht über Phosphor(V)-oxid i. Vak. zu farblosen, um 84°C schmelzenden Kristallen erstarrte. Der Schmp. lag nach dem Umlösen aus 25 proz. -Isopropylalkohol bei 86°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck mit hRf 30, der beim Besprühen mit Dragendorff's Reagenz dunkelbraun hervortrat.

7.19 mg Substanz (in Eisessig): 0.993 ml 0.1 N HClO₄, F = 0.548.

C ₁₄ H ₁₆ ClN ₃ (261.76)	Ber. : Äquiv.-Masse : 130.8
	Gef. : Äquiv.-Masse : 132.0

2.72 mg Substanz / ml Aceton = 0.01 mol/l :

Ber. : Äquiv.-Masse : 261.8
Gef. : Äquiv.-Masse : 272.0

Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 261.

7-Chlor-4-morpholinochinolin (IV)

1.52 g (5.4 mmol) 7-Chlor-4-phenoxychinolin-hydrochlorid ⁸⁷⁾ wurden mit 4.0 g (60 mmol) Morpholin 12 h unter Rühren und Rückfluß gekocht. Das überschüssige Morpholin wurde i. Vak. entfernt und das zurückbleibende dickflüssige Öl in 20 ml Dimethylformamid aufgenommen und mit 80 ml Wasser versetzt. Das ausgefallene farblose Kristallpulver wurde abgenutscht und im Trockenschrank bei 70°C getrocknet. Man erhielt 1.1 g (88 % d. Th.) Produkt, das um 127-128°C schmolz. Zur Reinigung wurde die Lösung in wenig Chloroform mit einer Pipette bandförmig in möglichst dünnen Startlinien auf drei Kieselgel-Dickschichtplatten aufgetragen, wobei nach jedem Auftragen mit dem Fön getrocknet wurde. Anschließend wurden die Chromatogramme zweimal mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, entwickelt. Die schwach graublau fluoreszierenden Zonen mit dem hRf 40-45 wurden noch feucht mit dem Spatel abgehoben und dreimal mit je 20 ml Chloroform digeriert. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand zur Entfernung von restlichem Kieselgel in Äther aufgenommen. Es wurde über ein Hartfilter filtriert und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der farblose Rückstand schmolz ab 134°C. Nach dem Umlösen aus 30 ml eines Gemisches von Dimethylformamid/Wasser, 1 + 3, zeigten die farblosen, langen Kristallnadeln einen Schmp. von 137°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte im UV-Licht einen graublau fluoreszierenden Fleck, hRf 49, der nach dem Besprühen mit Dragendorff's Reagenz dunkelbraun wurde.

6.98 mg Substanz (in Eisessig): 0.510 ml 0.1 N HClO₄, F = 0.548.

C₁₃H₁₃N₂O (248.72)

Ber. : Äquiv.-Masse : 248.7

Gef. : Äquiv.-Masse : 250.1

2.27 mg Substanz / ml Aceton = 0.0092 mol/l

Ber. : Molmasse : 248.7

Gef. : Molmasse : 246.8

Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 248 .

7-Chlor-4- [N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl)-N-methylamino] chinolin (V)

3.04 g (10.8 mmol) 7-Chlor-4-phenoxychinolin-hydrochlorid ⁸⁷⁾ wurden in einer Nickelbombe (10 ml Rauminhalt) mit 3.03 g (17.5 mmol) 1-Diäthylamino-4-methylaminopentan ⁸⁰⁾ (9) versetzt. Die dicht verschlossene Bombe wurde 48 h lang bei 140°C gehalten. Nach dem Erkalten wurde das gelbe, dickflüssige Produkt in 40 ml 2 N Essigsäure aufgenommen und viermal mit je 30 ml Chloroform ausgeschüttelt. Im DC der Chloroformphasen ließ sich neben mehreren anderen Flecken kein Endprodukt nachweisen, weshalb diese Chloroformphasen verworfen wurden. Die wäßrige Phase wurde unter Eiskühlung mit konz. Ammoniakflüssigkeit bis zum pH 8-9 versetzt und zweimal mit je 30 ml Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über getrocknetem Natriumsulfat wurde das Filtrat i. Vak. eingedampft. Es hinterblieb eine gelbe Flüssigkeit, die im 10 ml-Spitzkölbchen i. Vak. bei einer Luftbadtemp. von 120-140°C vom überschüssigen 1-Diäthylamino-4-methylaminopentan befreit wurde. Das zurückbleibende, dickflüssige Öl nahm man in etwa 1 ml Chloroform auf und trug die Lösung mit einer Pipette bandförmig in möglichst dünnen Startlinien auf vier Kieselgel-Dickschichtplatten auf, wobei nach jedem Auftragen das Lösungsmittel mit dem Fön entfernt wurde. Anschließend wurden die Chromatogramme mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zweimal entwickelt. Die blau fluoreszierenden Flecken mit dem hRf 30-40 wurden noch feucht mit dem Spatel abgehoben und dreimal mit je 20 ml Chloroform digeriert. Das Filtrat befreite man i. Vak. vom Lösungs-

mittel. Die dickschichtchromatographische Reinigung wurde nochmals wiederholt. Der Rückstand wurde zur Entfernung von restlichem Kieselgel in 10 ml Äther aufgenommen, über ein Hartfilter filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Es hinterblieben 100 mg (3 % d.Th.) hellgelbes, zähflüssiges Öl.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, R_f 44, der beim Besprühen mit Dragendorff's Reagenz sich dunkelbraun färbte.

3.57 mg Substanz (in Eisessig): 0.378 ml 0.1 N HClO_4 , $F = 0.560$

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ (333.91)

Ber. : Äquiv.-Masse : 167.0

Gef. : Äquiv.-Masse : 168.6

2.458 mg Substanz / ml Benzol = 0.0072 mol/l :

Ber. : Molmasse : 333.9

Gef. : Molmasse : 341.4

Im MS zeigte sich ein Molekülpeak m/e von 333 .

Zur Salzbildung wurden 231 mg (0.69 mmol) Base in 3 ml absol. Methanol gelöst und mit der Lösung von 249 mg (0.69 mmol) Naphthalin-1,5-disulfonsäure-tetrahydrat in 2 ml absol. Methanol versetzt. Es wurde kurz mit wenig Aktivkohle aufgekocht und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Es hinterblieb ein hellgelbes, wasserlösliches Salz mit einem Basengehalt von 53.8 % .

4- [N-Äthyl-N-(4-diäthylaminobutyl) amino] -7-chlorchinolin (VI)

3.04 g (10.8 mmol) 7-Chlor-4-phenoxychinolin-hydrochlorid ⁸⁷⁾ wurden in einer Nickelbombe (10 ml Rauminhalt) mit 3.03 g (17.5 mmol) 1-Äthylamino-4-diäthylaminobutan ⁸¹⁾ (11) versetzt. Die dichtverschlossene Bombe wurde 30 h lang bei 145°C gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das gelbliche, dickflüssige Produkt in 30 ml 3N Essigsäure aufgenommen und dreimal mit je 40 ml Chloroform ausgeschüttelt. Im DC der Chloroformphasen ließ sich neben mehreren anderen Flecken kein Endprodukt nachweisen und diese Chloroformphasen wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde unter Eiskühlung mit konz. Ammoniaklösung bis zum pH 8 versetzt und zweimal mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über getrocknetem Natriumsulfat wurden die vereinten Chloroformphasen filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Es hinterblieb eine gelbe Flüssigkeit, die im 10 ml- Spitzkölbchen i. Vak. bei einer Luftbadtemp. von 130-140°C vom überschüssigen 1-Äthylamino-4-diäthylaminobutan befreit wurde. Das gelbe Öl wurde in etwa 1 ml Chloroform aufgenommen und die Lösung wurde mit einem Auftraggerät mechanisch auf 6 Kieselgel-Dickschichtplatten aufgetragen, wobei das Lösungsmittel mit Hilfe eines Föns verdampft wurde. Anschließend wurden die Chromatogramme mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zweimal entwickelt. Die blau fluoreszierenden Zonen mit dem R_f 55-65 wurden noch feucht mit dem Spatel abgehoben und dreimal mit je 30 ml einer Mischung Chloroform/Diäthylamin, 9 + 1, digeriert. Die vereinten Filtrate befreite man i. Vak. vom Lösungsmittel. Die dickschichtchromatographische Reinigung wurde nochmals wiederholt. Der Rückstand wurde zur Entfernung von restlichem Kieselgel in 10 ml Äther aufgenommen und das ausgefallene Kieselgel über ein Hartfilter abfiltriert. Nach dem Eindampfen des Filtrates und 24-stündigem Trocknen über Phosphor(V)-oxid i. Vak. hinterblieben 525 mg (15.7 % d. Th.) hellgelbes, dick-

flüssiges Öl.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit R_f 60, der beim Besprühen mit Dragendorff's Reagenz dunkelbraun gefärbt wurde.

3.05 mg Substanz (in Acetanhydrid):

$C_{19}H_{28}ClN_3$ (333.91)

1. Umschlagspunkt: 0.313 ml 0.1 N $HClO_4$,

F = 0.579

Ber. : Äquiv.-Masse : 167.0

Gef. : Äquiv.-Masse : 168.8

2. Umschlagspunkt: 0.477 ml 0.1 N $HClO_4$,

F = 0.579

Ber. : Äquiv.-Masse : 111.3

Gef. : Äquiv.-Masse : 110.3

Zur Salzbildung wurden 500 mg (1.5 mmol) Base in 15 ml absol. Methanol gelöst und mit der Lösung von 540 mg (1.5 mmol) Naphthalin-1,5-disulfonsäure-tetrahydrat in 2 ml absol. Methanol versetzt. Es hinterblieb ein hellgelbes, wasserlösliches Kristallpulver mit einem Basengehalt von 53.8 % .

Erfolglose Versuche zur Darstellung von 4- [N-Äthyl-N-(4-diäthylamino-1-methylbutyl) amino] -7-chlorchinolin

3.04 g (10.8 mmol) 7-Chlor-4-phenoxychinolin-hydrochlorid⁸⁷⁾ wurden in einer Nickelbombe mit 10 ml Rauminhalt mit 3.25 g (17.5 mmol) 4-Äthylamino-1-diäthylaminopentan⁷⁸⁾ (7) versetzt. Die dicht verschlossene Bombe wurde 30 h lang bei 125°C gehalten. Nach dem Abkühlen nahm man den gelbbraunen, öligen Rückstand in 30 ml 3 N Essigsäure

auf und schüttelte dreimal mit je 30 ml Benzol aus. Die Benzolphasen zeigten im DC neben anderen Flecken kein gewünschtes Produkt und wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde unter Kühlung mit konz. Ammoniakflüssigkeit bis zum pH 8 versetzt und dreimal mit je 25 ml Chloroform extrahiert. Die vereinten Chloroformphasen wurden über getrocknetem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das überschüssige 4-Äthylamino-1-diäthylaminopentan wurde bei einer Luftbadtemp. von 130°C i. Vak. entfernt. Das zurückbleibende Öl wurde in etwa 1 ml Chloroform gelöst mit einem Auftragegerät mechanisch auf drei Kieselgel-Dickschichtplatten aufgetragen, wobei nach jedem Auftragen mit Hilfe eines Föns getrocknet wurde. Anschließend entwickelte man die Chromatogramme zweimal mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1. Die stark blau-violett fluoreszierenden Zonen mit einem R_f 45 - 50 wurden noch feucht mit dem Spatel abgehoben und zweimal mit je 30 ml Chloroform digeriert. Nach dem Filtrieren wurde das Filtrat i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde nochmals dickschichtchromatographisch gereinigt. Man erhielt 280 mg (8 % d. Th.) sich schnell braun färbendes Öl, das aus einer einheitlichen Zone der Dickschichtchromatogramme erhaltene Öl zeigte bei der Reinheitsprüfung im DC bereits wieder mehrere Flecken. Es wurde versucht, eine Identifizierung mit Hilfe des Massenspektrums, des IR-Spektrums, des NMR-Spektrums und der Molmassebestimmung durchzuführen. Infolge der Instabilität der isolierten Substanz und der damit verbundenen Unmöglichkeit, ein einheitliches Produkt zu isolieren, gelang die Identifizierung nicht, jedoch lassen die Auswertungen von Massenspektrum und NMR-Spektrum darauf schließen, daß sich die gewünschte Verbindung, wenn auch nur in sehr geringer Menge, gebildet hat. Änderungen der Reaktionszeit, der Reaktionstemp. und des Molverhältnisses der Ausgangsverbindungen führten zu keinem anderen Ergebnis.

Im DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1, zeigte sich ein kräftig blau-violett fluoreszierender Fleck, R_f 44.

Erfolgreiche Versuche zur Acylierung von Resochin^(R)

In einem Spitzkölbchen wurden 100 mg (0.31 mmol) Resochinbase mit der Mischung von 1 ml Eisessig und 2 ml Acetanhydrid unter Rühren und Rückfluß gekocht. Jeweils nach einer Stunde wurde mit der Pipette ein Tropfen des Ansatzes entnommen. Trotz 48-stünd. Erhitzen konnte im DC neben dem Ausgangsprodukt kein Reaktionsprodukt nachgewiesen werden. Auch die Verwendung von Acetylchlorid brachte kein anderes Ergebnis. Verschärfte Bedingungen ¹⁴¹⁾ unter Zusatz saurer Katalysatoren, wie etwa Zinkchlorid, konz. Schwefelsäure oder Perchlorsäure führten im DC zum Auftreten zahlreicher Zersetzungsprodukte (Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 10 + 1). Ebenfalls ergebnislos verlief der Versuch einer Acylierung mit wasserfreier Ameisensäure; auch eine Acylierung in Gegenwart von Pyridin oder wasserfreiem Natriumkarbonat gelang nicht.

3. 3-Phenyl-1.2-benzisoxazol - Derivate

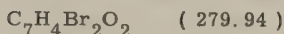
2.5-Dibrombenzoesäure ¹⁰¹⁾

10.0 g (42.5 mmol) Kupfer(II)-bromid und 5.0 g (79.4 mmol) Kupferpulver wurden in einer Mischung von 40 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure und 10 ml Wasser unter Erwärmen gelöst ¹⁰⁰⁾, wobei ein Rest unaufgelöstes Kupferpulver nicht störte. Die fast farblose Kupfer(I)-bromidlösung wurde im Eisbad auf 0°C gekühlt.

39.0 g (180 mmol) 5-Bromanthranilsäure, in bekannter Weise ⁹⁹⁾ aus Anthranilsäure dargestellt, wurden in einer Mischung von 50 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure und 125 ml Wasser suspendiert. Nach dem Abkühlen versetzte man die Suspension mit der Lösung von 13.5 g (195 mmol)

Natriumnitrit in 100 ml Wasser. Nach 10 min wurde überschüssiges Natriumnitrit durch Zugabe von einer Spatelspitze Harnstoff entfernt und danach noch weitere 10 min gerührt. Die gekühlte Diazoniumsalzlösung goß man nun langsam unter Rühren in die Kupfer(I)-bromidlösung und rührte bei Raumtemp. 2 h. Die anfangs dunkelbraune Lösung wurde während dieser Zeit hellgelb und es fiel das Reaktionsprodukt aus. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde nun 15 min auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgenutscht und dreimal mit je 100 ml Wasser neutral gewaschen. Nach dem Umlösen aus einer Mischung von 105 ml Alkohol und 45 ml Wasser ergaben sich 43.0 g (85.3 % d.Th.) 2.5-Dibrombenzoesäure in fast farblosen Kristallen vom Schmp. 153°C (Schmp. Lit.: 153°C ¹⁰¹).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Eisessig, 95 + 5, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, hRf 60 .



2.4'.5- Tribrombenzophenon (VII)

28.0 g (100 mmol) 2.5-Dibrombenzoesäure ¹⁰¹ wurden mit 47.6 g (400 mmol) Thionylchlorid 10 min unter Rückfluß erhitzt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Das überschüssige Thionylchlorid wurde i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand zweimal mit je 50 ml getrocknetem Äther versetzt und das Lösungsmittel jeweils wieder i. Vak. entfernt. Anschließend gab man zu dem Säurechlorid 100 ml (950 mmol) Brombenzol, fügte in kleinen Anteilen unter Rühren 15.0 g (112 mmol) wasserfreies Aluminiumchlorid hinzu und erhitzte unter Rühren und Rückfluß 1 h lang. Das überschüssige Brombenzol wurde i. Vak. abgezogen und das zurückbleibende dickflüssige Öl wurde vorsichtig auf die Mischung

von 300 g Eis und 100 ml konz. Salzsäure gegossen, wobei ein dunkelbraunes Produkt ausfiel. Nach dem Umlösen aus 100 ml 75-proz. Isopropylalkohol unter Zugabe einer Spatelspitze Aktivkohle ergaben sich 22.0 g (66.6 % d. Th.) VII in farblosen Kristallen vom Schmp. 93 - 94°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Cyclohexan, 40 + 60, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung einen dunklen Fleck, hRf 41.

23.20 mg Substanz: 1.392 ml 0.1 N AgNO₃ , F = 1.2094

C₁₃H₇Br₃O (418.95)

Ber. : Br = 57.21 %

Gef. : Br = 57.99 %

2.4'.5-Tribrombenzophenonoxim (VIII)

21.0 g (50 mmol) 2.4'.5-Tribrombenzophenon (VII) wurden in 165 ml Methanol suspendiert und mit der Lösung von 10.5 g (150 mmol) Hydroxylammoniumchlorid in 15 ml Wasser versetzt. Der Ansatz wurde 24 h unter Rückfluß erhitzt und noch warm in 1 l Wasser gegossen. Nach dem Erkalten wurde das ausgefallene Produkt abgenutscht und im Trockenschrank bei 80°C getrocknet. Es ergaben sich 19.5 g (90 % d. Th.) gelbe, bei 187-191°C schmelzende Kristalle. Nach dem Umlösen aus 120 ml 80-proz. Alkohol lag der Schmp. des Oxims bei 195-197°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte im UV-Licht nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung einen dunklen Fleck mit hRf 41.

27.63 mg Substanz: 1.525 ml 0.1 N AgNO₃ , F = 1.2094

C₁₃H₈Br₃NO (433.96)

Ber. : Br = 53.27 %

Gef. : Br = 53.31 %

5-Brom-3-(4-bromphenyl)-1,2-benzisoxazol (IX)

15.2 g (35 mmol) 2,4',5-Tribrombenzophenonoxim (VIII) wurden in 120 ml Alkohol unter Erwärmen gelöst. Nach der Zugabe von 5 Tropfen Phenolphthaleinlösung wurde tropfenweise 10-proz. Kalilauge zugesetzt, bis die Farbe des Indikators nach Rot umschlug und die anfangs wieder verschwindende Färbung bestehen blieb. Es wurde 30 min unter Rühren und Rückfluß gekocht, wobei Ringschlußprodukt ausfiel. Man fügte noch in warmem Zustand 120 ml Wasser hinzu, worauf das Produkt sich vollständig abschied. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abgenutscht und im Trockenschrank bei 80°C getrocknet. Man erhielt 7.1 g (57.3 % d.Th.) fast farbloses Rohprodukt. Nach dem Umlösen aus 50 ml Alkohol unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle ergaben sich farblose Kristallplättchen von IX vom Schmp. 155-156°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Cyclohexan, 60 + 40, zeigte im UV-Licht nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung einen dunklen Fleck, hRf 70 .

39.10 mg Substanz: 1.40 ml 0.1 N AgNO₃ , F = 1.2094

C₁₃H₇Br₂NO (353.04)

Ber. : Br = 45.26 %

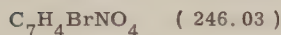
Gef. : Br = 45.35 %

2-Brom-5-nitrobenzoesäure 110)

Zu der gekühlten Lösung von 10.0 g (50 mmol) 2-Brombenzoesäure 100) in 24 ml konz. Schwefelsäure gab man unter Rühren in kleinen Anteilen eine Mischung von 4 ml konz. Salpetersäure (D = 1.52) und 8 ml konz. Schwefelsäure. Nach dem Entfernen des Eisbades ließ man den Ansatz 3 h stehen und goß anschließend auf 80 g Eis. Nach dem Schmelzen des Eises wurde vom ausgefallenen Nitroprodukt abgenutscht und zweimal mit je

30 ml Eiswasser nachgewaschen. Das noch feuchte Produkt wurde aus 100 ml Wasser unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 7.0 g (57 % d.Th.) hellgelbe Kristallnadeln vom Schmp. 179-180°C (Ausbeute Lit.: 57 % ¹¹⁰) ; Schmp. Lit.: 180-181°C ¹⁴²).

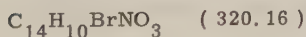
Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Eisessig, 95 + 5, zeigte im UV-Licht beim Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung einen dunklen Fleck mit hRf 30.



2-Brom-4'-methyl-5-nitrobenzophenon ¹¹¹⁾

24.6 g (100 mmol) 2-Brom-5-nitrobenzoesäure ¹¹⁰⁾ wurden mit 47.6 g (400 mmol) frisch destilliertem Thionylchlorid 10 min unter Rückfluß erhitzt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Das überschüssige Thionylchlorid wurde i. Vak. abgezogen, der ölige Rückstand zweimal mit je 50 ml getrocknetem Äther versetzt und das Lösungsmittel jeweils i. Vak. wieder entfernt. Anschließend gab man zu dem Säurechlorid 100 ml Toluol, fügte in kleinen Anteilen unter Rühren 15.0 g (112 mmol) wasserfreies Aluminiumchlorid hinzu und erhitze unter Rühren und Rückfluß 1 h lang. Das überschüssige Toluol wurde i. Vak. abgezogen und das zurückbleibende dickflüssige Öl auf eine Mischung von 300 g Eis und 100 ml konz. Salzsäure gegossen. Das sich langsam abscheidende hellbraune Produkt wurde abgenutscht und aus 150 ml 70-proz. Isopropylalkohol unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 27.5 g (85.8 % d.Th.) farblose Kristallplättchen vom Schmp. 119-120°C (Ausbeute Lit.: 92 % ¹¹¹), Schmp. Lit.: 122°C (korr.) ¹¹¹⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Cyclohexan, 1 + 1, zeigte beim Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, hRf 38.



2-Brom-4'-methyl-5-nitrobenzophenonoxim (X)

32.0 g (100 mmol) 2-Brom-4'-methyl-5-nitrobenzophenon ¹¹¹⁾ wurden in 400 ml Alkohol unter Erwärmen gelöst und mit der Lösung von 33.6 g (480 mmol) Hydroxylammoniumchlorid in 40 ml Wasser versetzt. Der Ansatz wurde 24 h unter Rückfluß erhitzt und noch warm in 1 l Wasser gegossen. Nach dem Erkalten wurde das ausgefallene Produkt abgenutscht und im Trockenschrank bei 100°C getrocknet. Es ergaben sich 32.0 g (95.5 % d.Th.) schwach gelbes Produkt, welches um 195-197°C schmolz. Nach dem Umlösen aus 100 ml Alkohol lag der Schmp. des Oxims X bei 202°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte beim Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, hRf 33 .

37.60 mg Substanz: 1.139 ml 0.1 N AgNO₃ , F = 1.035

C ₁₄ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ (335.17)	Ber. : Br = 23.62 %
	Gef. : Br = 23.90 %

3-(4-Methylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XIa)

6.7 g (20 mmol) 2-Brom-4'-methyl-5-nitrobenzophenonoxim (X) wurden in 70 ml Alkohol unter Erwärmen gelöst. Nach der Zugabe von 5 Tropfen Phenolphthaleinlösung wurde tropfenweise 10-proz. Kalilauge zugesetzt, bis die Farbe des Indikators nach Rot umschlug und die anfangs wieder verschwindende Färbung bestehenblieb. Bei einem pH von 7-8 begann Ringschlußprodukt auszufallen. Der Ansatz wurde 30 min unter Rühren und Rückfluß erhitzt und in noch warmem Zustand mit 70 ml Wasser versetzt. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abgenutscht und im Trockenschrank bei 80°C getrocknet. Man erhielt 3.5 g (68 % d.Th.) schwach gelb gefärbte, um 140°C schmelzende Substanz. Nach

dem Umlösen aus 30 ml Alkohol unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle ergaben sich kleine, farblose Kristallnadeln von XIa vom Schmp. 146°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit dem hRf 63.

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (254,25)

Ber. : N = 11,02 %

Gef. : N = 10,91 %

3-(4-Dibrommethylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XIIb)

7,0 g (27,6 mmol) 3-(4-Methylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XIa) wurden mit 6,6 g (72,6 mmol) frisch bereitetem, lufttrockenem N-Bromsuccinimid ^{112, 113} in einer Reibschale fein verrieben und in 0,5 l Tetrachlorkohlenstoff suspendiert. Die Suspension wurde unter Rühren 1 h am Rückfluß gekocht, wobei man zu Beginn des Siedens und 10 min später je 0,4 g Dibenzoylperoxid zusetzte. Man nutschte noch heiß vom ungelösten Succinimid ab und zog das Lösungsmittel i. Vak. ab. Nach dem Trocknen bei 70°C erhielt man 10,5 g (96,2 % d. Th.) schwach gelbes Produkt, das bei $168-172^{\circ}\text{C}$ schmolz. Das Produkt wurde ohne Reinigung zur folgenden Reaktion eingesetzt. Eine Probe von 1,0 g wurde zur Reinigung dreimal aus 40 ml Alkohol unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle umgelöst. Es ergaben sich kleine, farblose Kristalle von XIIb vom Schmp. 177°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit hRf 60.

9,91 mg Substanz: 0,481 ml 0,1 N AgNO_3 , F = 1,040

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$ (412,07)

Ber. : Br = 38,8 %

Gef. : Br = 38,4 %

Die Brombestimmung erfolgte durch zweistündiges Kochen von 9.91 mg XIb mit etwa 200 mg wasserfreiem Natriumacetat in 2 ml absol. Alkohol¹⁴³⁾.

3.97 mg Substanz/ml Aceton = 0.0098 mol/l:

Ber. : Molmasse : 412.07

Gef. : Molmasse : 405.1

Das MS zeigte einen Molekülpeak m/e von 411 / 412 / 413 .

3-(4-Formylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XIc)

Hexamethylentetraminsalz: 16.6 g (40.4 mmol) 3-(4-Dibrommethylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XIb) wurden in 125 ml Chloroform gelöst und mit der Lösung von 17.5 g (124 mmol) Hexamethylentetramin in 125 ml Chloroform versetzt. Nach wenigen Minuten fielen aus der Lösung fast farblose Kristalle aus. Der Ansatz wurde 20 min am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgenutscht und im Trockenschrank bei 80°C getrocknet. Man erhielt 19.0 g (80 % d.Th.) fast farbloses Rohprodukt, das um 182-186°C schmolz. Eine Probe wurde aus wenig Glykolmonomethyläther/Wasser, 8 + 2, unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Der Schmp. unter Zersetzung der fast farblosen, feinen Kristalle lag bei 188-190°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Eisessig, 90 + 10, ergab im UV-Licht nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung einen dunklen Fleck mit hRf 58 .

3.0 g Rohprodukt wurden mit 25 ml 65-proz. Essigsäure 4 h unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der ausgefallene Niederschlag abgenutscht. Dieser wurde zunächst mit 10 ml Eisessig und anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen bei 100°C

erhielt man 1.89 g (67.3 % d.Th.) um 183°C schmelzende, hellgelbe Substanz, die aus Benzol/Ligroin, 1 + 1, unter Zusatz von wenig Aluminium-oxid "neutral" umgelöst wurde, wonach der Schmp. der farblosen Kristalle von XIc bei 186-187°C lag.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte nach dem Besprühen mit 2.4-Dinitrophenylhydrazinlösung einen gelben Fleck, hRf 27 .

1.263 mg Substanz:

$C_{14}H_8N_2O_4$ (268.23)

Ber. : N = 10.44 %

Gef. : N = 10.33 %

5-Nitro-3-(4-oximinomethylenphenyl)-1,2-benzisoxazol (XI d)

7.5 g (28.5 mmol) 3-(4-Formylphenyl)-5-nitro-1,2-benzisoxazol (XI c) wurden unter Erwärmen in einer Mischung von 75 ml Pyridin und 225 ml Alkohol gelöst. Nach Zugabe von 6.5 g (105 mmol) Hydroxylammonium-chlorid wurde 1 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die noch heiße Lösung wurde in 1 l kaltes Wasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht und bei 100°C im Trockenschrank getrocknet. Man erhielt 7.5 g (95 % d.Th.) farbloses, um 227-230°C schmelzendes Pulver. Es wurde aus 40 ml Eisessig unter Zusatz von einer Spatelspitze Aktivkohle umgelöst; der Schmp. des XI d lag bei 234-235°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 98 + 2, zeigte beim Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit hRf 44 .

$C_{14}H_9N_3O_4$ (283.25)

Ber. : N = 14.83 %

Gef. : N = 14.65 %

3-(4-Cyanophenyl)-5-nitro-1.2-benzisoxazol (XIe)

7.5 g (26.5 mmol) 5-Nitro-3-(4-oximinomethylenphenyl)-1.2-benzisoxazol (XIId) wurden in 250 ml Acetanhydrid 5 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die noch heiße Lösung goß man unter Rühren vorsichtig in 1 l Wasser. Nach dem Erkalten und der vollständigen Hydrolyse des Acetanhydrids wurde der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und bei 100°C im Trockenschrank getrocknet. Es ergaben sich 6.7 g (93 % d.Th.) helles Rohprodukt, das um 220-224°C schmolz. Nach dem Umlösen aus Benzol/Cyclohexan, 1 + 1, unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle erhielt man XIe in farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 228°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeininlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, hRf 35 .

$C_{14}H_7N_3O_3$ (265.23)

Ber. : N = 15.83 %

Gef. : N = 15.11 %

5-Amino-3-(4-cyanophenyl)-1.2-benzisoxazol (XII)

2.0 g (8.5 mmol) 3-(4-Cyanophenyl)-5-nitro-1.2-benzisoxazol (XIe) wurden in 40 ml Eisessig unter Erwärmen gelöst und unter Rühren mit der heißen Lösung von 4.5 g Zinn(II)-chlorid-dihydrat in 20 ml konz. Salzsäure versetzt. Man erhitzte den Ansatz 30 min am Rückfluß, ließ erkalten, nutschte das ausgefallene Hexachlorostannat ab und wusch zweimal mit je 10 ml Eisessig. Das Salz zerlegte man, indem man es 30 min bei 50°C mit 20 ml 4N Natronlauge digerierte. Der grüngelbe Niederschlag wurde abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen bei 80°C im Trockenschrank erhielt man 1.4 g (79.5 % d.Th.) Rohprodukt, das um 174-177°C schmolz. Das Rohprodukt wurde aus einer

Mischung von Glykolmonomethyläther/Wasser, 80 + 20, unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt XII in kleinen, gelben, filzigen Kristallnadeln vom Schmp. 184°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton/Triäthylamin, 79 + 20 + 1, zeigte beim Besprühen mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd-Lösung einen gelben Fleck, R_f 84.

24.4 mg Substanz: 1.87 ml 0.1 N HClO_4 , $F = 0.548$

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ (235.25)

Ber. : Äquiv.-Masse : 235.3

Gef. : Äquiv.-Masse : 237.6

Das Massenspektrum zeigte einen Molekülpeak m/e von 235.

5-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-1,2-benzisoxazol (XIII a)

a) Aus XII: 2.35 g (10 mmol) fein zerriebenes 5-Amino-3-(4-cyanophenyl)-1,2-benzisoxazol (XII) wurden in einer Mischung aus 4 ml konz. Schwefelsäure und 25 ml Wasser bei Raumtemperatur 1 h lang mechanisch gerührt. Nach dem Abkühlen der Suspension im Eisbad auf 0°C gab man innerhalb von 1 h unter Rühren tropfenweise die Lösung von 0.75 g (10.9 mmol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser hinzu. Nach 10 min wurde der Überschuß am Nitrit durch Zugabe einer Spatelspitze Harnstoff zerstört. Nach weiteren 10 min Rühren goß man die Suspension des hellgelben Diazoniumsalzes unter Rühren in die in einem Eisbad auf 0°C abgekühlte Lösung von 3.8 g (42.5 mmol) Kupfer(I)-cyanid und 5.75 g (115 mmol) Natriumcyanid in 30 ml Wasser. Nach 15 min erhitzte man den Ansatz auf dem Wasserbad 10 min lang, wobei sich unter starker Stickstoff- und Blausäureentwicklung ein Niederschlag abschied. Man nutschte den gelblichen Niederschlag ab, wusch mit Wasser neutral und trocknete im Trockenschrank bei 100°C . Der hellbraune Niederschlag, der die gesamte Kupfermenge komplex gebunden enthielt, wurde in einer

Mischung von 40 ml konz. Salzsäure und 10 ml Wasser unter gelindem Erwärmen suspendiert, sodann mit 100 ml konz. Ammoniakflüssigkeit unter Kühlung versetzt. Die abgenutzte Fällung wurde zuerst mit 2 N Ammoniakflüssigkeit nachgewaschen, bis sich im Filtrat keine Blaufärbung mehr zeigte und dann mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen erhielt man 1.9 g (77 % d.Th.) helles Rohprodukt, das um 185-192°C schmolz. Es wurde in 20 ml Benzol gelöst auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (6 x 2.5 cm) gegeben. Es wurde mit Benzol erschöpfend eluiert und in Portionen von 30 ml aufgefangen. Diejenigen Fraktionen, die nach DC ausschließlich 5-Cyano-(4-cyanophenyl)-1,2-benzisoxazol (XIII a) enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der helle Rückstand wurde aus 40 ml Benzol/Cyclohexan, 4 + 6, unter Zusatz von Aktivkohle zweimal umgelöst. Der Schmp. der farblosen Kristallnadeln von XIII a stieg auf 208-209°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte im UV-Licht beim Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung einen dunklen Fleck mit hRf 40 .

2.24 mg Substanz / ml Aceton = 0.009 mol/l :

$C_{15}H_7N_3O$ (245.25)

Ber. : Molmasse : 245,3

Gef. : Molmasse : 248,9

Das Massenspektrum zeigte einen Molekülpeak m/e von 245 .

b) Aus IX : 3.5 g (9.9 mmol) 5-Brom-3-(4-bromphenyl)-1,2-benzisoxazol (IX) wurden mit 6.0 g (67 mmol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung mit 25 ml Dimethylformamid sowie Siedesteinchen versetzt und in einem 50 ml fassenden, mit einem Liebigkühler versehenen Spitzkolben unter Stickstoff 4 h lang unter Rückfluß gekocht. Nach 2 h hatte sich eine dunkelbraune Lösung gebildet. Die heiße Reaktionsmischung ließ man unter Rühren in 300 ml 8-proz. Kaliumcyanidlösung einfließen und rührte noch 6 h bei Raumtemp. Der gelbbraune Niederschlag wurde abgenutzt, dreimal mit je 50 ml

Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei 80°C getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 30 ml Benzol unter Erwärmen gelöst auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (8 x 2.5 cm) gegeben. Mit Benzol wurde erschöpfend eluiert und in Portionen von 30 ml aufgefangen. Diejenigen Fraktionen, die nach DC ausschließlich 5-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-1,2-benzisoxazol (XIII a) enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der hellgelbe Rückstand wurde aus 5 ml eines Gemisches von Benzol/Cyclohexan, 4 + 6, unter Zusatz von Aktivkohle zweimal umgelöst. Man erhielt 61 mg (2.5 % d. Th.) kleine, farblose Kristallnadeln, die bei 206-208°C schmolzen.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte im UV-Licht beim Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung einen dunklen Fleck mit hRf 40 .

$C_{15}H_7N_3O$ (245.25)

Ber. : N = 17.1

Gef. : N = 16.5

5-Amidino-3-(4-amidinophenyl)-1,2-benzisoxazol-dihydrochlorid (XIII b)

1.5 g (6.12 mmol) 5-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-1,2-benzisoxazol (XIII a) wurden in 150 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform in einer Gaswaschflasche suspendiert und mit 9.0 ml (154 mmol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man 2 h lang getrocknetes Chlorwasserstoffgas ein, wobei die Suspension in Lösung ging. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Lösung wurde in eine trockene 0.375 l Sektflasche gefüllt und bei Raumtemp. liegend mechanisch geschüttelt. Nach 7 d zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande bei 2250 cm^{-1} mehr. Die milchig-trübe Suspension wurde mit 300 ml getrocknetem Äther versetzt, der ausgefallene farblose Niederschlag über ein Hartfilter abgutscht und dreimal mit je 70 ml getrocknetem Äther gewaschen. Der farblose Niederschlag wurde noch feucht in eine trockene 0.375 l Sekt-

flasche eingetragen; dazu kamen sofort 100 ml von mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigtem absol. Alkohol. Es wurde 7 d liegend mechanisch bei Raumtemp. geschüttelt. Das ausgefallene farblose Produkt wurde über ein Hartfilter abgenutscht, mit 10 ml 2 N Salzsäure angeteigt, erneut über ein Hartfilter abgenutscht und mit 4 ml 2 N Salzsäure nachgewaschen. Es wurde 24 h über Phosphor(V)-oxid und Kalziumhydroxid i. Vak. bei Raumtemp. und 24 h bei etwa 90°C in der Trockenpistole getrocknet. Man erhielt 1.5 g (69 % d.Th.) farbloses Pulver, das bei 245-250°C unter Zersetzung schmolz. Die Wasserlöslichkeit bei 20°C betrug etwa 4 % (g/g).

Das DC mit dem Fließmittel 1 N Salzsäure - gesättigtes n-Butanol zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, hRf 55 .

11.63 mg Substanz: 1.043 ml 0.1 N HClO_4 , F = 0.628

17.57 mg Substanz: 1.00 ml 0.1 N AgNO_3 , F = 0.9988

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ (352.24)

Ber. : Äquiv.-Masse = 176.1 Cl = 20.1 %

Gef. : Äquiv.-Masse = 177.2 Cl = 19.9 %

4. In 3-Stellung substituierte 5-Phenyl-pyrazole und -isoxazole

1,1-Diäthoxyäthen 120, 121)

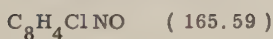
650 g absol. tert. Butylalkohol wurden mit 39.1 g (1 mol) Kalium erhitzt, bis das Kalium völlig gelöst war. Die Lösung ließ man langsam abkühlen und gab schnell 198 g (1 mol) Bromacetaldehyddiäthylacetal hinzu, wobei sich sofort Kaliumbromid auszuscheiden begann. Der tert.

Butylalkohol wurde nun im Ölbad bei 120-130°C über eine 45 cm - Vigreux-Kolonne mit 20 Tropfen/min abdestilliert. Anschließend wurde die Temp. des Ölbad es auf 160°C erhöht und solange bei dieser Temp. gehalten, bis kein tert. Butylalkohol mehr überging. Nach dem Abkühlen des Ansatzes wurde der Druck auf 200 Torr reduziert und mit einem Barostaten gehalten. Das Ölbad wurde wieder auf 120-140°C erhitzt, wobei ein kleiner Rest des tert. Butylalkoholes mit einem Siedepunkt von 51-52°C / 200 Torr, gefolgt von einigen Millilitern einer Zwischenfraktion überging. Die Fraktion mit dem Sdp. von 82-86°C / 200 Torr bestand aus 1.1-Diäthoxyäthen. Die Ausbeute betrug 83.0 g (71.5 % d.Th.) farblose Flüssigkeit, $n_D^{20} = 1.410$ g . (Sdp. Lit.: 83-86°C / 200 Torr ¹²⁰), Ausbeute Lit.: 67-75 % d.Th. ¹²⁰), $n_D^{25} = 1.4101$ ¹²²).



4-Cyanobenzoylchlorid ¹²⁴⁾

14.7 g (100 mmol) 4-Cyanobenzoesäure wurden mit 25 ml Thionylchlorid 45 min unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde bei einer Badtemp. von 40°C das überschüssige Thionylchlorid i. Vak. entfernt, der Rückstand zweimal mit je 30 ml getrocknetem Äther versetzt und das Lösungsmittel jeweils wieder i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle aus 80 ml einer Mischung von Benzol/Petroläther, 30 + 70, umgelöst. Nach dem Stehen über Nacht wurden die ausgefallenen Kristalle abgenutscht und bei Raumtemp. getrocknet. Es ergaben sich 15.0 g (90.7 % d.Th.) farblose Kristallnadeln vom Schmp. 65°C (Schmp. Lit.: 65°C ¹²⁴). Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Eisessig, 95 + 5, ergab nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, hRf 50.



3,3-Diäthoxy-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XIV)

5.8 g (50 mmol) frisch bereitetes 1,1-Diäthoxyäthen ^{120,121} wurden mit 5 g (50 mmol) Triäthylamin und 60 ml getrocknetem Äther versetzt. Unter Kühlen im Eis-Kochsalz-Bad setzte man in kleinen Anteilen innerhalb von 1 h 4.1 g (25 mmol) 4-Cyanobenzoylchlorid ¹²⁴ hinzu, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmte und der Ansatz durch Ausscheiden des Triäthylamin-hydrochlorids erstarrte.

Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit 50 ml getrocknetem Äther aufgeschlämmt und wiederum abgenutscht. Die vereinten Filtrate wurden i. Vak. bei einer Badtemp. von 30°C vom Äther befreit. Die hinterbliebenen Kristalle wurden zweimal aus Äther unter Zusatz von Kieselgel durch Abkühlung im Aceton-Trockeneis-Bad umgelöst. Es ergaben sich 5.2 g (78 % d.Th.) farblose Kristallplättchen, deren Schmp. nach dem nochmaligen Umlösen aus siedendem Ligroin bei 102-103°C lag.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte im UV-Licht beim Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung einen dunklen Fleck, hRf 35 .

$C_{14}H_{15}NO_3$ (245.28)

Ber. : N = 5.71 %

Gef. : N = 5.59 %

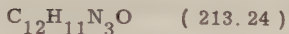
Das Massenspektrum zeigte einen Molekülpeak m/e von 245 .

3-Äthoxy-5-(4-cyanophenyl)pyrazol (XV)

1.0 g (4.1 mmol) 3,3-Diäthoxy-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XIV) wurden mit der Mischung von 4 ml Alkohol und 2.0 ml 80-proz. Hydrazinhydratlösung (40 mmol) 5 min unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten fügte man 30 ml Wasser hinzu und nutschte den Niederschlag ab. Man trocknete bei 80°C im Trockenschrank und erhielt 0.78 g (91.5 % d.Th.) fast farbloses, um 196°C schmelzendes Produkt.

Die Substanz wurde zweimal aus je 30 ml 70-proz. Alkohol unter Zusatz von wenig Aktivkohle umgelöst, wonach der Schmp. bei 205°C lag.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Methanol, 100 + 12, ergab nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit hRf 61.



Ber. : N = 19.70 %

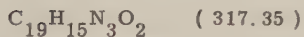
Gef. : N = 20.07 %

Das Massenspektrum zeigte einen Molekülpeak m/e von 213.

3-Äthoxy-3-(4-cyanoanilino)-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XVIa)

2.45 g (10 mmol) 3,3-Diäthoxy-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XIV) wurden in einem 25 ml Spitzkölbchen in 8 ml absol. Alkohol suspendiert und mit 1.18 g (10 mmol) aus 50-proz. Alkohol umgelösten 4-Cyanoanilin (Schmp. 86.5 - 87°C, Schmp. Lit.: 88°C¹⁴⁴) versetzt. Der Kolben wurde dicht verschlossen und geschüttelt, bis eine klare Lösung entstanden war. Nach etwa 20 min begann sich ein feiner, gelber Niederschlag abzuscheiden. Der Ansatz blieb 3 h stehen. Anschließend wurde das Reaktionsprodukt abgenutscht und bei 60°C getrocknet. Man erhielt 2.4 g (75.7 % d.Th.) gelbe, bei 245°C schmelzende Kristalle. Das Produkt wurde zweimal aus 60 ml n-Butanol unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle umgelöst, wonach der Schmp. bei 250-251°C lag.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 95 + 5, zeigte im UV-Licht einen schwach gelb fluoreszierenden Fleck mit hRf 14.



Ber. : N = 13.24 %

Gef. : N = 13.20 %

Das Massenspektrum zeigte einen Molekülpeak m/e von 317.

3-Äthoxy-3-(4-bromanilino)-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XVIb)

2.45 g (10 mmol) 3.3-Diäthoxy-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XIV) wurden in einem 25 ml Spitzkölbchen in 10 ml absol. Alkohol gelöst und mit 1.72 g (10 mmol) 4-Bromanilin versetzt. Der Kolben wurde verschlossen und einige min bis zur völligen Lösung geschüttelt. Nach 20 min begann sich ein feinkristalliner, gelber Niederschlag abzuscheiden. Nach 3 h Stehen bei Raumtemp. wurde der Niederschlag abgenutscht und mit wenig Alkohol nachgewaschen. Es wurde bei 70°C im Trockenschrank getrocknet, wobei sich 2.8 g (75 % d.Th.) feine, gelbe Kristalle ergaben, die zweimal aus 30 ml Alkohol/Isopropylalkohol, 1 + 1, unter Zusatz von wenig Aktivkohle umgelöst wurden. Die so erhaltenen gelben, kleinen Kristallnadeln schmolzen nach dem Trocknen bei 195°C. Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 95 + 5, zeigte im UV-Licht nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung einen gelben Fleck, hRf 79 .

17.08 mg Substanz: 0.438 ml 0.1 N AgNO₃ , F = 1.040

C₁₈H₁₅BrN₂O₂ (371.25)

Ber. : Br = 21.52 %

Gef. : Br = 21.28 %

2.42 mg Substanz /ml Aceton = 0.0065 mol/l :

Ber. : Molmasse: 371.3

Gef. : Molmasse: 372.3

Das Massenspektrum zeigte einen Molekülpeak m/e von 371 .

3-(4-Cyanoanilino)-5-(4-cyanophenyl)pyrazol (XVIIa)

0.3 g (0.95 mmol) 3-Äthoxy-3-(4-cyanoanilino)-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XVIa) wurden mit 7 ml absol. Alkohol zum Sieden erhitzt. Nach der Zugabe von 0.5 ml (10 mmol) 80-proz. Hydrazinhydratlösung löste sich das gelbe Ausgangsprodukt sofort auf, und es fielen nach 2 min leicht gelbliche Kristalle aus. Man erhitzte 10 min lang unter Rühren und Rückfluß und ließ erkalten. Der Niederschlag wurde abgenutscht und bei 80°C im Trockenschrank getrocknet. Es ergaben sich 0.27 g (99 % d.Th.) schwach gelbliche Kristalle, die sich um 319-321°C unter Bläschenbildung zersetzten. Nach dem zweimaligen Umlösen aus Eisessig unter Zusatz von Aktivkohle ergaben sich schwach gelbliche, kleine Kristallnadeln von XVIIa mit einem Schmp. unter Zersetzung von 325°C . Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Glykolmonomethyläther, 94 + 12, ergab im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, hRf 50 .

C₁₇H₁₁N₅ (285.32)

Ber. : N = 24.54 %

Gef. : N = 24.70 %

Das Massenspektrum zeigte einen Molekülpeak m/e von 285 .

3-(4-Amidinoanilino)-5-(4-amidinophenyl)pyrazol-dihydrochlorid (XVIIb)

3.0 g (10.5 mmol) 3-(4-Cyanoanilino)-5-(4-cyanophenyl)pyrazol (XVIIa) wurden in einer Gaswaschflasche in 200 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform suspendiert und mit 18 ml (308 mmol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man 2 h lang getrocknetes Chlorwasserstoffgas ein. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Suspension wurde in eine trockene 0.375 l Sektflasche gefüllt und bei Raumtemp. liegend

mechanisch geschüttelt. Nach 8 d zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande bei 2250 cm^{-1} mehr. Die milchig trübe Suspension wurde über ein Hartfilter abgenutscht und dreimal mit je 80 ml getrocknetem Äther gewaschen. Der farblose Niederschlag wurde noch feucht in eine trockene 0.375 l Sektflasche eingetragen; dazu kamen sofort 150 ml von mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Alkohol. Die Suspension wurde 8 d bei Raumtemp. liegend mechanisch geschüttelt. Anschließend wurde der Niederschlag über ein Hartfilter abgenutscht und das leicht gelbliche Produkt mit 30 ml 2 N Salzsäure angeteigt, erneut über ein Hartfilter abgenutscht und mit 8 ml 2 N Salzsäure nachgewaschen.

Es wurde 24 h über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei Raumtemp. und 24 h bei etwa 90°C in der Trockenpistole getrocknet. Nach dieser Zeit lag der Chloridgehalt noch zu hoch; erst nach einer weiteren Trocknungszeit von 72 h im Vakuum über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid bei erhöhter Temp. in der Trockenpistole betrug der Chloridgehalt 18.0 %. Man erhielt 3.0 g (73 % d.Th.) gelbliche Substanz, die um 330°C unter Zersetzung schmolz. Die Wasserlöslichkeit bei 20°C betrug etwa 3 % (g/g).

Das DC mit dem Fließmittel 1 N Salzsäure-gesättigtes n-Butanol zeigte einen im UV-Licht schwach blau fluoreszierenden Fleck, R_f 35, der nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung im UV dunkel hervortrat.

17.41 mg Substanz: 0.893 ml 0.1 N AgNO_3 , $F = 0.988$

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_7$ (392.31)

Ber. : Cl = 18.1 %

Gef. : Cl = 18.0 %

Das Massenspektrum zeigte einen Molekülpeak m/e 392.

3-Äthoxy-5-(4-cyanophenyl)isoxazol (XVIII)

0.5 g (1.57 mmol) 3-Äthoxy-3-(4-cyanoanilino)-1-(4-cyanophenyl)-2-propen-1-on (XVIa) wurden mit 3.5 ml Alkohol und 30-proz. Hydroxylammoniumchloridlösung 40 min unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen goß man den Ansatz auf 40 ml Wasser. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht und bei 80°C im Trockenschrank getrocknet. Es ergaben sich 0.27 g (60 % d.Th.) fast farbloses, um 156-158°C schmelzendes Rohprodukt, das in wenig Chloroform gelöst auf eine Kieselgel "60" Merck beschickte Säule (12 x 2 cm) gegeben wurde. Mit Chloroform wurde erschöpfend eluiert und in Portionen von 20 ml aufgefangan. Diejenigen Fraktionen, die im DC ausschließlich das gewünschte Produkt enthielten, wurden vereint und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Die Substanz wurde einmal aus wenig Cyclohexan und zweimal aus wenig Ligroin unter Zusatz von Aluminiumoxid "neutral" umgelöst. Es ergaben sich farblose Kristallplättchen von XVIII vom Schmp. 161°C. Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 95 + 5, zeigte beim Besprühen mit Natrium-Fluoreszeinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, hRf 77.



Ber. : N = 13.08 %

Gef. : N = 12.91 %

3.09 mg Substanz/ ml Aceton = 0.015 mol/l :

Ber. : Molmasse : 214.2

Gef. : Molmasse : 206

Das Massenspektrum zeigte einen Molekülpeak m/e 214 .

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) E.G. Nauck,
Lehrbuch der Tropenkrankheiten, 2. Aufl.,
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1962
- 2) A. Burger,
Medicinal Chemistry, 3. Aufl., Teil I,
Verlag John Wiley & Sons, Inc., New York - London 1970
- 3) G. Ehrhart und R. Ruschig,
Arzneimittel, Bd. 5,
Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1972
- 4) W. Schulemann, F. Schönhöfer und A. Wingler,
Klin. Wschr. 11, 381 (1932)
- 5) H. Mauss und F. Mietzsch,
Klin. Wschr. 12, 1276 (1933)
- 6) H. Andersag,
Ber. Deut. Chem. Ges. 81, 499 (1948)
- 7) I.G. Farbenindustrie AG, Ind. Pat. 25 810 (25. Okt. 1938),
ref. C. 1939 II, b, 2446
C. 1941 II, b, 1767
- 8) I.G. Farbenindustrie AG (Erf. H. Andersag, S. Breitner und H. Jung),
D.R.P. 683 692 (26. Okt. 1939),
ref. C.A. 36, 4973 (1942)
- 9) R.C. Elderfield, H.E. Mertel, R.T. Mitch, I.M. Wempen
und E. Werble,
J. Amer. Chem. Soc. 77, 4816 (1955)
- 10) F.H.S. Curd und F.L. Rose,
Chem. Ind. (London) 7, 75 (1946)
- 11) P.B. Russell und G.H. Hitchings,
J. Amer. Chem. Soc. 73, 3763 (1951)
- 12) W. Kikuth,
Deut. Med. Wschr. 79, 1401 (1954)

- 13) W. Peters,
Chemotherapy and Drug Resistance in Malaria,
Academic Press, London - New York 1970
- 14) M.D. Young und C.M. Johnson,
Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 21, 13 (1972)
- 15) W H O Chronicle 24, 395 (1970)
- 16) F. Schönhöfer,
Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 274, 1 (1942)
- 17) F.Y. Wiselogle,
A Survey of Antimalarial Drugs 1941-1945,
J.W. Edwards, Ann Arbor, Michigan, 1946
- 18) F. Schönhöfer und W. Schulemann,
D.B.P. 1.186.861 (7.Okt.1965)
Franz. Pat. M 2433, ref. C.A. 61, 13 290 h (1964)
Belg. Pat. 614.245, ref. C.A. 58, 3405 f (1963)
- 19) P. Nickel,
Habilitationsschrift, Erlangen 1969
- 20) E. Fink, P. Nickel und O. Dann,
Arzneim. -Forsch. (Drug Res.) 20, 1775 (1970)
- 21) L. Schrimpl,
Dissertation, Erlangen 1968
- 22) L. Preißinger,
Dissertation, Erlangen 1970
- 23) E.F. Elslager, M.P. Hutt und L.M. Werbel,
J. Heterocycl. Chem. 6, 99 (1969)
- 24) H. Barnickel,
Dissertation, Erlangen 1968
- 25) R. Zimmermann,
Dissertation, Erlangen 1971
- 26) A. Wolff,
Dissertation, Erlangen 1973
- 27) H.-R. Seidel,
Dissertation, Erlangen 1973

- 28) W.-R. Hölzel,
Dissertation, Erlangen 1971
- 29) H. Hettche,
Dissertation, Erlangen 1972
- 30) U. Münch,
Dissertation, Erlangen 1972
- 31) H. Paulus,
Dissertation, Erlangen 1972
- 32) E.W. McChesney, W.D. Conway, W.F. Banks Jr., J.E. Rogers,
J.M. Shekosky, A.J. Grace, A.F. Jensen und D.J. Sullivan,
J. Pharmacol. Exp. Therapeut. 151, 482 (1966)
- 33a) E.S. Josephson, J. Greenberg, D.J. Taylor und H.L. Bami,
J. Pharmacol. Exp. Therapeut. 103, 7 (1951)
- 33b) E.S. Josephson, D.J. Taylor, J. Greenberg und A.P. Ray,
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76, 700 (1951)
- 34) C.C. Smith,
J. Pharmacol. Exp. Therapeut. 116, 67 (1956)
- 35) N.L. Drake und Y.T. Pratt,
J. Amer. Chem. Soc. 73, 544 (1951)
- 36) J. Greenberg, D.J. Taylor und E.S. Josephson,
J. Infect. Diseases 88, 163 (1951)
- 37a) K. Folkers, T.H. Porter und F.S. Skelton,
J. Med. Chem. 14, 1029 (1971); 15, 34 (1972)
- 37b) T.H. Porter und K. Folkers,
Angew. Chem. 86, 635 (1974)
- 38) P. Nickel,
Unveröffentlichte Versuche
- 39) W. Steuding,
Privatmitteilung
- 40) E. Fink,
Privatmitteilung

- 41) C.D. Snyder und H. Rapoport,
J. Amer. Chem. Soc. 94, 227 (1972)
- 42) A. Albert,
Selective Toxicity, 4. Auflage,
Verlag Muthuen & Co. Ltd., London 1968
- 43) J.L. Irvin und E.M. Irvin,
Science (New York) 110, 426 (1949),
ref. C.A. 44, 755 e (1950)
- 44) F.S. Parker und J.L. Irvin,
J. Biol. Chem. 199, 889, 897 (1952); ref. C.A. 47, 3480 g (1953)
- 45) J.L. Irvin und E.M. Irvin,
J. Biol. Chem. a 174, 577 (1948)
 b 196, 651 (1952)
 c 206, 39 (1954)
 d 210, 45 (1954)
- 46) F.E. Hahn, R.L. O'Brien, J. Ciak, J.L. Allison und J.G. Olenik,
in Research in Malaria, Supplement to Military Medicine,
131, 1071 (1966)
- 47) P. Nickel und E. Fink,
Vortrag vor der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft
in Marburg (Lahn) 4.-7. Okt. 1972
- 48) K. Schern und R. Artagaveytia-Allende,
Z. Immunitätsforsch. 89, 21 (1936)
- 49) N. v. Jancso und H. v. Jancso,
Z. Immunitätsforsch. 86, 1 (1935)
- 50) G.M. Findlay,
Recent Advances in Chemotherapy, 3. Aufl.,
Verlag J. & A. Churchill Ltd., London 1950
- 51) O. Dann, E. Hieke, H. Hahn, H.-H. Miserre, G. Lürding
und R. Rößler,
Liebigs Ann. Chem. 734, 23 (1970)
- 52) E. Walkenhorst,
Dissertation, Erlangen 1970
- 53) H. Fick,
Dissertation, Erlangen 1971

- 54) R. Fernbach,
Dissertation, Erlangen 1969
- 55) B. Pietzner,
Dissertation, Erlangen 1972
- 56) O. Dann, G. Bergen, E. Demant und G. Volz,
Liebigs Ann. Chem. 749, 68 (1971)
- 57) J.R. Johnson und R. Adams,
J. Amer. Chem. Soc. 45, 1307 (1923)
- 58) Du Pont de Nemours & Co., Wilmington, A.P. 1963598 (25.1.1932)
ref. C. 34, IIb, 3842
- 59) C. Beyer,
Ber. Deut. Chem. Ges. 20, 1767 (1887)
- 60) C. Beyer,
J. Prakt. Chem. 33, 393 (1886)
- 61) R.H. Manske,
Chem. Reviews 30, 113 (1942)
- 62) R.C. Elderfield
in Heterocyclic Compounds, Vol. 4,
John Wiley & Sons, Inc., New York 1952
- 63) Ch.C. Price, B.H. Velzen und D.B. Guthrie,
J. Org. Chem. 12, 203 (1947)
- 64) E. Roberts und E.E. Turner,
J. Chem. Soc. (London) 1927, 1832
- 65) Organic Synthesis, Vol. 25, S. 78,
John Wiley & Sons, Inc., New York 1945
- 66) R. Forster und P. Hauson,
Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 82, 583 (1963)
- 67) J.A. Cummins und M.L. Tomlinson,
J. Chem. Soc. (London) 1955, 3475
- 68) A. Combes,
Bull. Soc. Chim. Fr. 49, 89 (1888)
- 69) H. Kämmerer, L. Horner und H. Beck,
Ber. Deut. Chem. Ges. 91, 1376 (1958)

- 70) D. Shiho,
J. Chem. Soc. (Japan) 65, 135 (1944),
ref. C.A. 41, 3799 i (1947)
- 71) K.S. Topchiev und M.B. Braude,
C.R. Acad. Sci. (UdSSR) 52, 593 (1946),
ref. C.A. 41, 5130 f (1947)
- 72) F.G. Mann und J.W.G. Porter,
J. Chem. Soc. (London) 1947, 910
- 73) M. Kühn,
J. Prakt. Chem. 156, 103 (1940)
- 74) L. Claisen,
Ber. Deut. Chem. Ges. 29, 1005, 2931 (1896)
- 75) R.F. Nystrom und W.G. Brown,
J. Amer. Chem. Soc. 69, 1197, 2548 (1947),
J. Amer. Chem. Soc. 70, 3738 (1948)
- 76) H. Hörmann,
Angew. Chem. 68, 601 (1956)
- 77) W.G. Brown,
in Reductions by Lithium Aluminium Hydride,
Org. Reactions VI, S. 469 ff,
John Wiley & Sons, Inc., New York 1951
- 78) R. Damiens,
Ann. Chim. (Paris) 6, 835 (1951)
- 79) K.N. Campbell, A.H. Sommers und B.K. Campbell,
J. Amer. Chem. Soc. 66, 82 (1944)
- 80) I.G. Farbenindustrie A.G. (Erf. O. Eisleb und G. Ehrhardt)
D.R.P. 551 436 (22. Aug. 1930), ref. C. 1932 IIa, 739
- 81) P.S. Wadia, N. Anand und M.L. Dhar,
J. Sci. Ind. Research (India) 15c, 255 (1956),
ref. C.A. 52, 2736 g (1958)
- 82) K. Takeda, K. Kitahonoki, A. Irie, M. Kakehi und M. Inomoto,
Shionogi Kenkyusho Nempo 10, 1 (1960),
ref. C.A. 55, 508 e (1961)
- 83) C. Graebe und A. Pictet,
Ber. Deut. Chem. Ges. 17, 1173 (1884),
Liebigs Ann. Chem. 247, 302 (1888)

- 84) S. Gabriel,
Ber. Deut. Chem. Ges. 20, 2224 (1887)
- 85) R.H. Mizzoni, M.A. Hennessey und C.R. Scholz,
J. Amer. Chem. Soc. 76, 2414 (1954)
- 86) H.R. Ing und R.H.F. Manske,
J. Chem. Soc. (London) 1926, 2348
- 87) A.R. Surrey und R.A. Cutler,
J. Amer. Chem. Soc. 73, 2623 (1951)
- 88) A. Kaufmann
Ber. Deut. Chem. Ges. 46, 1823 (1913)
- 89) P. Rabe, W. Hunsterburg, A. Schultze und G. Volger,
Ber. Deut. Chem. Ges. 64, 2487 (1931)
- 90) A.R. Surrey und H.F. Hammer,
J. Amer. Chem. Soc. 68, 113 (1946)
- 91) I.G. Farbenindustrie A.G. (Erf. H. Jensch), D.R.P. 692 694
(31. Juli 1938), ref. C. 1940 II, b, 1474
- 92) Y. Suzuki,
Yakugaku Zasshi 81, 1146 (1961), ref. C.A. 56, 3450 c (1962)
- 93) J. Renault und J.C. Cartron,
Compt. Rend. Ser. C 262 (14), 1161 (1966),
ref. C.A. 64, 19553 d (1966)
- 94) G.V. Chelintsev und B.M. Dubinin,
J. Gen. Chem. (UdSSR) 10, 1395 (1940),
ref. C.A. 35, 3641 (1941)
- 95) W.R. Cathcart jun. und V. Meyer,
Ber. Deut. Chem. Ges. 25, 1498 (1892)
- 96) W. Wachter,
Ber. Deut. Chem. Ges. 26, 1744 (1893)
- 97) W. Borsche und W. Scriba,
Liebigs Ann. Chem. 540, 83 (1939)
- 98) W.R. Cathcart jun. und V. Meyer,
Ber. Deut. Chem. Ges. 25, 3291 (1892)

- 99) A.S. Wheeler und W.M. Oates,
J. Amer. Chem. Soc. 32, 770 (1910)
- 100) C. Graebe,
Liebigs Ann. Chem. 276, 54 (1893)
- 101) H. Hübner,
Liebigs Ann. Chem. 222, 67 (1884)
- 102) I.G. Farbenindustrie A.G.,
Engl. Pat. 488 642 (5. Nov. 1936), ref. C. 1939 I a, 1061
- 103) Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 12,
Urban & Schwarzenberg, München - Berlin 1960
- 104) J. v. Braun und G. Manz,
Liebigs Ann. Chem. 488, 111 (1931)
- 105) I.G. Farbenindustrie A.G. (Erf. W. Braun und K. Köberle),
D.R.P. 728 948 (25. Okt. 1936), ref. C. 1943 I, b, 1617
- 106) D.T. Mowry,
The Preparation of Nitriles,
in Chem. Rev. 42, 189 (1948)
- 107) M. Georgarakis, Th. Doppler, M. Märky, H. J. Hansen und H. Schmid,
Helv. Chim. Acta 1971, 54 (8), 2916,
ref. C.A. 76, 59126 t (1972)
- 108) R.F. Ashbolt und N. Legg,
Brit. Pat. 799,742 (13. Aug. 1958), ref. C.A. 53, 2637^h (1959)
- 109) D.P. Graddon und G.M. Mockler,
Aust. J. Chem. 21 (3), 617 (1968), ref. C.A. 68, 90 391 j (1968)
- 110) H. Goldstein und G. Gianola,
Helv. Chim. Acta 26, 173 (1943)
- 111) L. Chardonnens und Ch. Perriard,
Helv. Chim. Acta 28, 593 (1945)
- 112) L. Horner und E.H. Winkelmann,
Angew. Chem. 71, 349 (1959)
- 113) K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann und E. Winkelmann,
Liebigs Ann. Chem. 551, 80 (1942)

- 114) M. Sommelet,
C.R.H. Acad. Sci. 157, 852 (1913), ref. C. 1914 I, a, 28
- 115) S. J. Angyal,
in R. Adams, Org. Reactions 8, 197 (1954)
- 116) T. Sandmeyer,
Ber. Deut. Chem. Ges. 17, 2650 (1884)
- 117) Organikum, 5. Aufl., S. 521,
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1965
- 118) D.E. Worrall,
J. Amer. Chem. Soc. 59, 933 (1937)
- 119) H. -D. Stachel,
Ber. Deut. Chem. Ges. 96, 1088 (1963)
- 120) Organic Synthesis, Vol. 23, S. 45,
John Wiley & Sons, Inc., New York 1943
- 121) P.R. Johnson, H.M. Barnes und S.M. McElvain,
J. Amer. Chem. Soc. 62, 964 (1940)
- 122) F. Beyerstedt und S.M. McElvain,
J. Amer. Chem. Soc. 58, 529 (1936)
- 123) H. -D. Stachel,
Arch. Pharm. (Weinheim) 296, 89 (1963)
- 124) J. N. Ashley, H. J. Barber, A. J. Ewins, G. Newberry
und A. D. H. Self,
J. Chem. Soc. (London) 1942, 103
- 125) H.M. Barnes, D. Kundiger und S.M. McElvain,
J. Amer. Chem. Soc. 62, 1281 (1940)
- 126) S.M. McElvain und H.F. McShane, Jr.,
J. Amer. Chem. Soc. 74, 2662 (1952)
- 127) S.M. McElvain und G.R. McKay, Jr.,
J. Amer. Chem. Soc. 78, 6086 (1956)
- 128) G. Griss und H. Machleidt,
Liebigs Ann. Chem. 738, 60 (1970)

- 129) A. Pinner,
Die Iminoäther und ihre Derivate,
Verlag R. Oppenheim, Berlin 1892
- 130) E. Stahl,
Dünnschichtchromatographie, ein Laboratoriumshandbuch,
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1967
- 131) H. Auterhoff und K.A. Kovar,
Identifizierung von Arzneistoffen,
Wissenschaftl. Verlagsges. mbH., Stuttgart 1971
- 132) K. Brand und K.W. Kranz,
J. Prakt. Chem. 115, 143 (1927)
- 133) H.J. Barber und W.R. Wragg,
J. Chem. Soc. (London) 1946, 610
- 134) Eli Lilly & Co. (Erf. R.G. Jones) US-Pat. 2.400.934 (28. Mai 1946)
ref. C.A. 40, 5446 (1946)
- 135) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie 7/1, S. 433, 4. Auflage,
G. Thieme Vlg., Stuttgart 1954
- 136) F. Giral und M.L. Cascajares,
Ciencia (Mex.) 5, 105 (1944), ref. C.A. 41, 4891i (1947)
- 137) Organic Synthesis, Vol. I, S. 457, 2. Auflage,
John Wiley & Sons, Inc., New York 1948
- 138) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie 8, S. 658, 4. Auflage,
G. Thieme Vlg., Stuttgart 1952
- 139) C.P. Smyth und W.S. Walls,
J. Amer. Chem. Soc. 54, 2261 (1932)
- 140) M.B. Moore und R.T. Rapala,
J. Amer. Chem. Soc. 68, 1657 (1946)
- 141) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie 11/2, S. 1 ff, 4. Aufl.,
G. Thieme Vlg., Stuttgart 1958
- 142) E. Bamberger,
Ber. Deut. Chem. Ges. 57, 2082 (1924)

- 143) J.R. Sampey, F.S. Fawcett und B.A. Morehead,
J. Amer. Chem. Soc. 62, 1839 (1940)
- 144) M.O. Forooq und R.F. Hunter,
Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 54, 122 (1935)
- 145) A. Albert und E.P. Serjeant,
Ionisation Constants of Acids and Bases,
a Laboratory Manual,
Verlag Methuen & Co. Ltd., London 1962
-
-

LEBENS LAUF

Klaus-Günther Lisson,

14. August 1945 geboren in Langquaid/Kelheim als zweites von
zwei Kindern; Vater: Günter Lisson, Bankkauf-
mann, Mutter: Erika Lisson, geb. Keßler.
- Sept. 1951 - Juli 1956 Besuch der Volksschule in Nürnberg - Eibach.
- Sept. 1956 - Juli 1965 Besuch des Neuen Gymnasiums in Nürnberg.
20. Juli 1965 Abitur am Neuen Gymnasium in Nürnberg.
- Nov. 1965 -
Febr. 1966 Studium der Elektrotechnik an der TH München.
- April 1966 -
März 1968 Apothekerpraktikant in der Germania-Apotheke,
H. Zolleis, in Nürnberg.
7. März 1968 Pharmazeutische Vorprüfung in Nürnberg.
- Mai 1968 -
Febr. 1971 Studium der Pharmazie an der Universität
Erlangen-Nürnberg.
22. Juni 1968 Eheschließung mit Gerlinde Dengler aus Wendelstein.
30. April 1971 Pharmazeutische Staatsprüfung in Erlangen.
- Ab 1. Juli 1971 Doktorand und wissenschaftl. Hilfskraft bei Herrn
Prof. Dr. O. Dann am Institut für Angewandte
Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.
- Ab 1. Sept. 1972 Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle.
-

Druck HOGL ERLANGEN